STUHLGEWICHT, STUHLFETT UND DER ^{14}C-EXHALATIONSTEST IN DER DIAGNOSTIK DES MALASSIMILATIONSSYNDROMS

Rolf-Dieter Hanrath
Hermann Klein

Düsseldorf 1978

1979

STUHLGEWICHT, STUHLFETT UND DER ^{14}C-EXHALATIONSTEST IN DER DIAGNOSTIK DES MALASSIMILATIONSSYNDROMS

ROLF-DIETER HANRATH

HERMANN KLEIN

Düsseldorf 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0087

Aus der I. Medizinischen Klinik A

der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Wolfgang Schneider

STUHLGEWICHT, STUHLFETT UND DER ^{14}C-EXHALATIONSTEST IN DER DIAGNOSTIK DES MALASSIMILATIONSSYNDROMS

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Rolf-Dieter Hanrath und Hermann Klein

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Reinauer

Referent:
gez.: Prof. Dr. Fritsch

Korreferent:
gez.: Prof. Dr.
Strohmeyer

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung und Zielsetzung	1
2.	Methodik	6
2.1.	Probanden	6
2.2.	Bestimmung des Stuhlgewichts	8
2.3.	Stuhlfettbestimmung	8
2.3.1.	Prinzip der chemischen Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer	8
2.3.2.	Reagentien und Geräte für die Stuhlfettbestimmung	9
2.3.3.	Durchführung der Stuhlfettbestimmung	10
2.3.4.	Richtigkeitskontrolle der Stuhlfettbestimmung	12
2.3.5.	Recoverybestimmung	12
2.4.	^{14}C-Exhalationstest	17
2.4.1.	Reagentien und Geräte für den ^{14}C-Exhalationstest	17
2.4.2.	Herstellung der gebrauchsfertigen Glycerin-$^{14}C_1$-Tripalmitin-Lösung	18
2.4.3.	Überprüfung der radiochemischen Reinheit	18
2.4.4.	Sammlung des abgeatmeten CO_2	19
2.4.5.	Normalitätsbestimmung der Hyamin-Base	21
2.4.6.	Bestimmung der Zählausbeute	21

Seite

2.4.7. Bestimmung der applizierten $^{14}C_1$-Tripalmitin-Dosis 22

2.4.8. Bereitung der Testmahlzeit 22

2.4.9. Versuchsablauf des ^{14}C-Exhaltionstests 23

2.4.10. Reproduzierbarkeit des ^{14}C-Exhalationstests 25

2.5. Prinzip des Sekretin-Pankreozymin-Tests 29

2.6. Statistische Auswertung 30

3. Ergebnisse 31

3.1. Normalwerte des Stuhlgewichts 31

3.2. Normalwerte des Stuhlfetts 31

3.3. Normalwerte des Exhalationstests 33

3.4. Stuhlgewicht, Stuhlfett und ^{14}C-Exhalationstest bei Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 36

3.5. Stuhlgewicht, Stuhlfett, ^{14}C-Exhaltionstest und Sekretin-Pankreozymin-Test 48

4. Diskussion 49

4.1. Dauer der Stuhlsammlung zur Bestimmung des Stuhlfetts und des Stuhlgewichts 49

4.2. Durchführung der Stuhlfettbestimmung 50

4.3. Lösungsmittel für $^{14}C_1$-Tripalmitin 51

4.4. Abhängigkeit der Ergebnisse des Exhalationstests von individuellen Faktoren 52

Seite

4.4.1. Einfluß von Magenentleerung und Lipasesekretion 52

4.4.2. Einfluß der Lipoproteinlipase und des Insulins 53

4.4.3. Einfluß der körperlichen Aktivität und des "CO_2-pools" 54

4.5. Strahlenbelastung durch den ^{14}C-Exhalationstest 55

4.6. Diskussion der Normalwerte 56

4.6.1. Diskussion der Normalwerte des Stuhlgewichts und des Stuhlfetts 56

4.6.2. Diskussion der Normalwerte des ^{14}C-Exhalationstests 57

4.7. Diskussion der Ergebnisse von Stuhlgewicht, Stuhlfett und ^{14}C-Exhalationstest bei Patienten mit gesicherter exokriner Pankreasinsuffizienz 59

4.8. Vor- und Nachteile von Stuhlgewichtsbestimmung, Stuhlfettbestimmung und ^{14}C-Exhalationstest 60

4.8.1. Stuhlgewichtsbestimmung 60

4.8.2. Stuhlfettbestimmung 61

4.8.3. Exhalationstest 64

5. Zusammenfassung 67

6. Literaturverzeichnis 69

1. Einleitung und Zielsetzung

Maldigestion und Malabsorption werden unter dem Begriff der Malassimilation zusammengefaßt. Die Diagnose einiger Erkrankungen, die mit einer Malassimilation einhergehen, ist nur mit Hilfe mehrerer klinisch-chemischer Untersuchungen zu stellen, die zum Teil nur unter erheblichem Aufwand in dafür spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden können.

Eine Malabsorption, die auf einer Absorptionsstörung der Nahrungsspaltprodukte beruht, läßt sich in vielen Fällen durch Funktionstests wie den D-Xylose-Test oder Schilling-Test feststellen.

Eine Maldigestion, die durch ungenügende enzymatische Spaltung der Nahrungsbestandteile gekennzeichnet ist, ist meist pankreatogen sowie durch Gallensäuremangel (hepatobiliär) oder durch Verminderung von mucosazellständigen Enzymen bedingt. Zur diagnostischen Klärung dieser Störungen stehen u.a. der Laktose-Toleranz-Test, der sehr spezifische, aber aufwendige Sekretin-Pankreozymin-Test mit quantitativer Messung der sekretorischen Kapazität des Pankreas und die Saugbiopsie der Dünndarmmucosa mit anschließender morphologischer Untersuchung und biochemischer Aufarbeitung zur Verfügung.

Leitsymptome der Malassimilation sind ein erhöhtes Stuhl-

gewicht und eine Steatorrhoe, das heißt eine vermehrte Stuhlfettausscheidung. Zur Vorfelddiagnostik des Malassimilationssyndroms dienen daher die Bestimmung des Stuhlgewichts sowie als empfindlicher Globaltest die Messung der Stuhlfettausscheidung. Für die quantitative Bestimmung des Stuhlfetts stehen seit dem Ende des 19. Jahrhunderts mehrere, einander recht ähnliche chemische Methoden zur Verfügung (9, 10, 17, 18, 31), wobei die Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer (17) sich als Standardmethode der quantitativen Stuhlfettmessung durchgesetzt hat (25). Obwohl hiermit eine ausgereifte und mit geringem Aufwand durchführbare Methode zur Verfügung steht, wird die Stuhlfettbestimmung wohl vor allem aus ästhetischen Gründen kaum durchgeführt. So versucht man seit Mitte dieses Jahrhunderts, die chemische Stuhlfettbestimmung durch nuklearmedizinische Verfahren zu ersetzen. Hierbei wurden die ersten Untersuchungen mit ^{131}J-markierten Triglyceriden durchgeführt und dabei die Radioaktivität im Blut bzw. im Stuhl bestimmt (4, 5, 13, 14, 28, 29, 35). Man fand jedoch bei erhöhten Stuhlfettwerten nur in wenigen Fällen eine erniedrigte Blut- oder Plasmaradioaktivität (4, 13, 29). Die Korrelation zwischen chemischer Stuhlfettbestimmung und der Radioaktivität im Stuhl war zwar besser, jedoch in Fällen von geringer Steatorrhoe unzureichend (21, 27, 29). Ursache für die ungenügende

Korrelation waren zum einen radiochemische Verunreinigungen (36), zum anderen trat schon vor der Fettresorption teilweise eine Dejodierung auf (20).

Durch Markierung eines Kohlenstoffatoms im Fettmolekül konnten diese Schwierigkeiten überwunden werden. Die ersten Untersuchungen dieser Art wurden 1962 von Schwabe und Mitarbeitern mit an der Carboxylgruppe markiertem ^{14}C-Glyceryl-Trioctanoat durchgeführt (32). Weitere Untersuchungen wurden mit ^{14}C-markiertem Triolein und Tripalmitin vorgenommen (1, 19, 38, 39).

Nach oraler Gabe von $^{14}C_1$-Tripalmitin wird dieses wie die unmarkierten Triglyceride überwiegend im Dünndarm durch die Pankreaslipase in freie Fettsäuren, Monoglyceride und Glycerin gespalten. Zur Hydrolyse und zur nachfolgenden Bildung wasserlöslicher Aggregate (Micellen) sind Gallensalze notwendig. Möglicherweise können jedoch bis zu 40% der langkettigen Triglyceride ohne Anwesenheit von Gallensalzen absorbiert werden (11, 22). Weiterhin sind Calciumionen und Gallensäuren als Aktivatoren der Pankreaslipase unerläßlich (43). Noch innerhalb der Dünndarmepithelien werden die Monoglyceride und freien Fettsäuren enzymatisch zu Triglyceriden synthetisiert. In der Dünndarmzelle werden dann aus Triglyceriden, Cholesterin bzw. Cholesterinestern und Proteinen - wahrscheinlich ß-Lipoproteinen - Chylomikronen gebildet (15). Der Triglyceridanteil in den Chylomikronen beträgt über 80% (22). Die Chylomikronen

gelangen über die Lymphbahnen ins Blut. Ihre Halbwertszeit im Serum beträgt 5 bis 15 Minuten (33).

Vorwiegend im Bereich der Kapillaren des Fettgewebes erfolgt die Hydrolyse der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase (33). In Geweben wie Fettgewebe und Muskulatur werden die freien Fettsäuren entweder verestert oder abgebaut. Das beim oxidativen Abbau entstehende Acetyl-CoA enthält das ursprünglich in der Carboxylgruppe des Tripalmitats vorhandene ^{14}C-Atom. ^{14}C-Acetyl-CoA wird in den Zitronensäurezyklus eingeschleust und die eine Hälfte zu $^{14}CO_2$ und die andere zu nicht markiertem CO_2 oxidiert. Das $^{14}CO_2$ läßt sich dann in der Exspirationsluft nachweisen. Unter standardisierten Bedingungen soll die Messung des $^{14}CO_2$ in der Ausatmungsluft eine Beurteilung der Fettverdauung und Fettabsorption ermöglichen und ist als Konkurrenzverfahren zur quantitativen Stuhlfettbestimmung anzusehen.

Die Frage, ob der ^{14}C-Exhalationstest geeignet ist, die unangenehme Stuhlfettbestimmung zu ersetzen, wird von den einzelnen Untersuchergruppen sehr unterschiedlich beantwortet. Adlung et al. (2) fanden bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Steatorrhoe nach Gabe von ^{14}C-Tripalmitin häufig eine gegenüber der Norm erhöhte CO_2-Abatmung. Andererseits zeigten bei einer Untersuchung von Schwabe (32) 15 von 21 Patienten mit Steatorrhoe

nach Gabe von $^{14}C_1$-Glycerintrioctanoat eine deutlich verminderte $^{14}CO_2$-Abatmung. In einer Arbeit von Kaihara (19) hatten dagegen alle 20 Patienten mit Steatorrhoe eine statistisch signifikant erniedrigte $^{14}CO_2$-Abatmung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist

1. die Ausarbeitung der Methodik für die Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer (17) und für einen $^{14}C_1$-Tripalmitin-Exhalationstest
2. die Aufstellung der Normbereiche für Stuhlgewicht, Stuhlfett und ^{14}C-Exhalationstest an einem Normalkollektiv
3. die Bestimmung der Stuhlgewichte, der Stuhlfett- und der $^{14}CO_2$-Exhalationswerte bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
4. die Untersuchung über das Verhalten der $^{14}CO_2$-Exhalationswerte bei Patienten mit Steatorrhoe
5. der Vergleich der Ergebnisse des Exhalationstests und der Stuhlfettbestimmung bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz.

2. Methodik

2.1. Probanden

Drei Probandengruppen wurden untersucht.
Die 1. Gruppe (Kontrollgruppe) bestand aus zehn weiblichen und neun männlichen gesunden Personen. Es handelte sich überwiegend um Medizinstudenten und andere im medizinischen Bereich tätige Personen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 23,4 Jahre mit einer Altersspanne von 18 bis 38 Jahre (Tabelle 5). Die Probanden dieser Gruppe waren nach eigenen Angaben gesund.
Die 2. Gruppe setzte sich aus 16 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer Steatorrhoe zusammen. Neun dieser Patienten hatten eine Erkrankung des exokrinen Pankreas. Bei den übrigen sieben Patienten lagen verschiedene, nicht pankreatische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor (Tabelle 7).
Das 3. Kollektiv bestand aus sieben Probanden. Hiervon gehörte ein Proband dem 1. Kollektiv (Nr. 5), zwei dem zweiten Kollektiv an (Nr. 1, 6). Die übrigen vier waren stationäre Patienten ohne Hinweis auf Störungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts (Tabelle 1). Bei diesen Probanden wurde die Reproduzierbarkeit des Exhalationstests untersucht.

Tabelle 1

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des Exhalationstests

Prob.	Name	Geschlecht	Alter (J)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Diagnose	Stuhlgewicht (g/24 h)	Stuhlfett (g/24 h)	F_7-Wertepaare (% x 10^{-4} appl. Dosis/mmol exhal. CO_2		
1	A.A.	♀	55	73	168	subklin. Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Cholezystitis	190	4,9	191 161	VK (%)	8
2	E.F.	♀	53	44	163	Zust. n. Pilzpneumonie	185	4,4	192 142	VK (%)	15
3	J.A.G.	♂	17	65	170	Zust. n. Morbus Bang	118	3,2	102 136	VK (%)	14
4	K.L.	♂	24	95	173	Adipositas	102	5,3	222 224	VK (%)	0
5	H.K.	♂	25	73	179	gesund	161	3,1	180 222	VK (%)	10
6	R.S.	♂	41	51	170	chron. Pankreatitis, Diabetes mellitus	174	18,8	170 126	VK (%)	15
7	B.Z.	♂	42	50	157	endogene Depression	210	5,8	372 386	VK (%)	2
										$\bar{x}_{VK}$ =	9

2.2. Bestimmung des Stuhlgewichts

Alle Versuchspersonen sammelten über einen Zeitraum von 72 Stunden den Stuhl; für je 24 Stunden der Sammelperiode wurde ein vorher gewogenes, fest verschließbares Plastikeinmalgefäß mit 2,5 l Fassungsvermögen zur Verfügung gestellt (Gerda Kunststoffeimer; 2,5 l; mit Eindrückdeckel). Nach Abschluß der Sammelperiode wurde das tägliche Stuhlgewicht ermittelt, indem jedes Einmalgefäß erneut gewogen und das Leergewicht des Eimers davon abgezogen wurde. Aus den drei Einzelstuhlgewichten wurde dann das durchschnittliche tägliche Stuhlgewicht errechnet.

$$\frac{\text{Gesamtstuhlgewicht während der Sammelperiode (3 Tage)}}{3} = \text{mittleres Stuhlgewicht (g/Tag)}$$

2.3. Stuhlfettbestimmung

2.3.1. Prinzip der chemischen Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer (17)

Eine genau gewogene Stuhlmenge wird mit alkoholischer Kalilauge versetzt und bis zur Verseifung der Fette erhitzt. Durch Zugabe von Salzsäure werden die entstandenen Kaliumfettsalze in freie Fettsäuren umgesetzt, mit Petroläther extrahiert und nach Verdampfung des Petroläthers titrimetrisch bestimmt.

2.3.2. Reagentien

Äthanol, 96%	Merck, Art.-Nr. 972
Amylalkohol	Merck, Art.-Nr. 978
(für 0,4% Amylalkohol-Äthanol-Lösung)	
KOH, 33%	Merck, Art.-Nr. 5542
HCl, 25%	Merck, Art.-Nr. 316
Petrolbenzin, 40 °- 60 °C,	Merck, Art.-Nr. 1775
NaOH, 0,1 n (500 ml)	Merck, Art.-Nr. 9141
HCl, 0,1 n (1 l)	Merck, Art.-Nr. 9060
Puffer pH 6,88	Merck, Art.-Nr. 7294
Puffer pH 9,0	Merck, Art.-Nr. 9461
Triolein	Serva, Cat.-Nr. 21294

Geräte

Rückflußkühler

Erlenmeyerkolben mit Schliffverschluß, 250 ml Fassungsvermögen

Pipetten 10 ml
17 ml
25 ml
50 ml

Titrator TTT 2

Autobürette ABU 12 Fa. Radiometer

Servograph REA 310

Titriergefäß, 30 ml

2.3.3. Durchführung der Stuhlfettbestimmung

Nach Wiegen der Feuchtstuhlmenge wurde der Stuhl ohne Zusätze im Plastikeinmalgefäß unter einem Abzug mit einem Elektrorührer homogenisiert. Von diesem Homogenisat wurden zwei Proben von etwa fünf Gramm genau ausgewogen und jeweils in einen Erlenmeyerkolben überführt. Nach Zugabe von 10 ml 33% KOH und 40 ml 0,4% Amyläthanollösung wurde der Ansatz 20 Minuten lang über einer Bunsenbrennerflamme zum Sieden erhitzt. Ein dem Erlenmeyerkolben aufsitzender Rückflußkühler verhinderte dabei das Entweichen kurzkettiger Fettsäuren. Nach Abkühlen des Ansatzes wurden 17 ml 25% HCl zugegeben und anschließend wurde erneut abgekühlt. Zur Extraktion der freien Fettsäuren wurde der Ansatz eine Minute lang mit 50 ml Petrolbenzin geschüttelt, nach Phasentrennung wurden 25 ml der Petrolbenzinphase in das Titriergefäß pipettiert und anschließend im Wasserbad bei 70 ^{o}C abgedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml 96% Äthanol gelöst und mit 0,1 m NaOH mit Hilfe des Titrators TTT 2 und der Autobürette ABU 12 gegen pH 9 titriert. Die Titration wurde graphisch mit dem Servographen REA 310 aufgezeichnet. Vor jeder Titration wurde der Titrator mit Präzisionspuffern von pH 6,88 und pH 9,00 geeicht.

Nach van de Kamer (17) wurde aus der verbrauchten Menge NaOH der Stuhlfettgehalt berechnet. In die Berechnung

gehen ein

a) ein mittleres Molekulargewicht für Fettsäuren von 284

b) ein Korrekturfaktor von 1,04, da sich zum einen durch Schütteln mit Alkohol und Salzsäure das Volumen der Petrolätherphase um 1% vergrößert und zum anderen 3% der Fettsäuren in der sauren Alkoholphase verbleiben.

$$\frac{A \times 284 \times 1{,}04 \times 2 \times 100}{10{,}000 \times Q} = 5{,}907 \times \frac{A}{Q} = \text{Fettsäuren in Gramm pro 100 g Stuhl}$$

Die in 24 Stunden ausgeschiedene Fettmenge in Gramm ergab sich dann als

$$5{,}907 \times \frac{A}{Q} \times \frac{V}{100}$$

A = Verbrauch an 0,1 n NaOH in ml

Q = Stuhleinwaage in Gramm

V = Stuhlgewicht / 24 h

Der Stuhlfettgehalt jeder 24-Stunden-Stuhlmenge wurde für den ganzen Analysengang getrennt in Doppelbestimmungen ermittelt. Aus den Stuhlfettwerten der dreitägigen Sammelperiode wurde die durchschnittliche Stuhlfettausscheidung pro 24 Stunden berechnet.

2.3.4. Richtigkeitskontrolle der Stuhlfettbestimmung

Zur Kontrolle der Methode führten wir Richtigkeitsbestimmungen mit Triolein durch. Anstelle von Stuhl wurden zehn Bestimmungen nach der oben aufgeführten Methode mit einer mittleren Trioleineinwaage von 0,173 g vorgenommen. Diese Fettmenge entspricht etwa 3,6g % Fett in 5 g Stuhl. Im Mittel wurden bei einem Variationskoeffizienten (VK) von 6% 90,2% des eingesetzten Trioleins bestimmt (Tabelle 2a).
Bei zehn Bestimmungen mit einer durchschnittlichen Einwaage von 0,347 g Triolein - entsprechend 7,2 g Fett/100 g Stuhl - wurde eine mittlere prozentuale Ausbeute von 90,6% erzielt (VK 2%) (Tabelle 2b).

2.3.5. Recoverybestimmung

Einer Stuhlprobe, deren Stuhlfettgehalt in Dreifachbestimmung ermittelt wurde, fügten wir 9,61 g Triolein zu. Bei zehn Stuhlfettbestimmungen einschließlich vorherigen Homogenisierens wurden 88% des eingesetzten Trioleins wiedergefunden (Tabelle 3a). Analog wurde einer zweiten Stuhlprobe 22,70 g Triolein zugesetzt. Bei zehnfacher Bestimmung wurden 91% des eingesetzten Trioleins bestimmt (Tabelle 3b).

Tabelle 2a

Ergebnisse von
10 Richtigkeitsbestimmungen mit Triolein (MG 296):
durchschnittliche Einwaage 0,173 g Triolein

Proben-nummer	Triolein-einwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	bestimmter[+] Trioleinwert (g)	Ausbeute (%)
1	0,178	2,656	0,157	88,3
2	0,171	2,770	0,164	95,3
3	0,171	2,237	0,132	77,3
4	0,175	2,706	0,160	91,7
5	0,176	2,740	0,162	92,2
6	0,175	2,734	0,162	92,5
7	0,178	2,660	0,158	88,5
8	0,167	2,574	0,152	91,2
9	0,163	2,537	0,150	92,1
10	0,178	2,804	0,166	93,2

mittlere prozentuale Ausbeute 90,2 $\pm$ 5
Relative Standardabweichung (VK) 6%
[+]der bestimmte Trioleinwert berechnet sich wie folgt:
Normalität NaOH x ml NaOH x 2 x 296 = Triolein in mg

Der Faktor 2 ergibt sich dadurch, daß nur der Fettgehalt von 25 ml der eingesetzten 50 ml Petroläther bestimmt wird.

Tabelle 2b

Ergebnisse von
10 Richtigkeitsbestimmung mit Triolein (MG 296):
durchschnittliche Einwaage 0,347 g Triolein

Proben-nummer	Triolein-einwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	bestimmter+ Trioleinwert (g)	Ausbeute (%)
1	0,314	4,720	0,279	88,9
2	0,346	5,334	0,316	91,6
3	0,327	5,085	0,301	92,0
4	0,349	5,322	0,315	90,2
5	0,355	5,188	0,307	86,6
6	0,335	5,253	0,311	92,9
7	0,374	5,638	0,334	89,4
8	0,352	5,320	0,315	90,2
9	0,359	5,600	0,332	92,4
10	0,362	5,629	0,333	92,1

mittlere prozentuale Ausbeute 90,6%, VK 2%

+der bestimmte Trioleinwert berechnet sich folgendermaßen:
Normalität NaOH x ml NaOH x 2 x 296 = Triolein in mg

Der Faktor 2 ergibt sich dadurch, daß nur der Fettgehalt von 25 ml der eingesetzten 50 ml Petroläther bestimmt wird.

Tabelle 3a

Ergebnisse der Recoverybestimmung

Zusatz von 9,61 g Triolein zu 186 g Stuhl

I. Stuhlfettbestimmung vor Zugabe von Triolein

Ausgangsstuhlgewicht 181,0 g

Proben-nummer	Stuhleinwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	Fett/100g Stuhl (g)
1	3,950	1,917	2,87
2	4,900	2,458	2,96
3	3,953	2,041	3,05

$\bar{x}$ = 2,96 VK=3%

II. Stuhlfettbestimmung nach Zugabe von Triolein

Der nach der ersten Stuhlfettbestimmung verbliebenen Stuhlmenge von 166 g wurden 9,61 g Triolein gelöst in 20 g Alkohol zugesetzt. Die resultierende Stuhlmenge von 195,6 g enthält somit 14,5 g Fett entsprechend 7,4 g Fett/100 g Stuhl.

Proben-nummer	Stuhleinwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	Fett/100 g Stuhl (g)
1	4,681	5,165	6,50
2	4,549	4,892	6,36
3	4,372	4,827	6,52
4	4,558	5,255	6,79
5	4,700	5,077	6,37
6	5,101	5,824	6,75
7	4,210	4,417	6,19
8	6,189	7,278	6,94
9	5,690	6,442	6,69
10	5,700	6,061	6,25

$\bar{x}$ = 6,53 VK =4%

Von den 7,4 g Fett/100 g Stuhl wurden 6,5 g wiedergefunden.

Dies entspricht einer prozentualen Ausbeute von 88%.

Tabelle 3b

Ergebnisse der Recoverybestimmung

Zusatz von 22,70 g Triolein zu 182,4 g Stuhl

I. Stuhlfettbestimmung vor Zugabe von Triolein

Ausgangsstuhlgewicht 183,4 g

Proben-nummer	Stuhleinwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	Fett/100 g Stuh (g)
1	6,383	4,633	4,29
2	4,611	3,277	4,20
3	5,009	3,586	4,23
			$\bar{x}$ = 4,24 VK =

II. Stuhlfettbestimmung nach Zugabe von Triolein

Der nach der ersten Stuhlfettbestimmung verbliebenen Stuhlmenge von 164,4 g wurden 22,70 g Triolein gelöst in 18 g Alkohol zugesetzt. Die resultierende Stuhlmenge von 205 g enthält somit 29,6 g Fett entsprechend 14,4 g Fett/100 g Stuhl.

Proben-nummer	Stuhleinwaage (g)	Verbrauch 0,1 n NaOH (ml)	Fett/100 g Stuh (g)
1	4,500	9,735	12,78
2	5,473	11,852	12,79
3	5,451	12,200	13,20
4	5,220	11,397	12,89
5	4,700	10,785	13,55
6	5,611	12,540	13,20
7	4,449	9,895	13,13
8	5,121	11,190	12,91
9	4,789	10,625	13,10
10	5,350	11,992	13,24
			$\bar{x}$ = 13,1 VK =

Von den 14,4 g Fett/100 g Stuhl wurden 13,1 g wiedergefunden.

Das entspricht einer Ausbeute von 91%.

2.4. ^{14}C-Exhalationstest

2.4.1. Reagentien und Geräte für den ^{14}C-Exhalationstest

Reagentien

$^{14}C_1$-Tripalmitin	Amersham-Buchler	
$^{14}C_1$-Toluol-Standard	NEN	NES - 006
Aquasol	NEN	
Maiskeimöl	Mazola	
Hyaminhydroxid	Zinzer (Koch-Light Lab. Ltd.)	3101 j
Methanol	Merck	Art.-Nr. 6009
1% alkohol. Phenol-phthaleinlösung	Merck	Art.-Nr. 7227
Blaugel	Merck	
0,1 n HCl (1 l)	Merck	Art.-Nr. 9060

Geräte

Atemmaske

Y-Ventil mit Inspirations- und Exspirationsschenkel

Schlauch eines Narkose-Kreissystems

Metallbehälter (Absorber) zur Aufnahme von Blaugel mit anschließendem T-Stück

Kleiner Verbindungsschlauch zwischen T-Stück und Glasröhrchen

Glasröhrchen

Zählröhrchen mit passend durchbohrtem Deckel

Packard Flüssigkeitsszintillationszähler Tri-Carb Modell 3380

2.4.2. Herstellung der gebrauchsfertigen Glycerin-$^{14}C_1$-Tripalmitinlösung

Das in Benzol gelöste Glycerin-$^{14}C_1$-Tripalmitin mit einer spezifischen Aktivität von 67 µCi/mg wurde in einer Dosis von 250 µCi bezogen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels in einem Wasserbad von etwa 45 °C und unter einem N_2-Luftstrom wurde das $^{14}C_1$-Tripalmitin in 50 ml Maiskeimöl (Mazola) gelöst, so daß 1 ml Lösung eine Radioaktivität von etwa 5 µCi enthielt. Die Lagerung dieser Lösung erfolgte in einem braunen Weithalsgefäß.

2.4.3. Überprüfung der radiochemischen Reinheit des $^{14}C_1$-Tripalmitin

Auf unsere Anfrage hin bestimmte die Fa. Amersham-Buchler die radiochemische Reinheit des $^{14}C_1$-Tripalmitins. Hierbei wurden folgende Substanzen verwendet:

1. Dünnschichtchromatographie auf Silica-Gel-Platten
   a) Cyclohexan-Aethylacetat 4 : 1
   b) Petroläther (60 °-80 °C): Äther:Essigsäure 90:10:1
2. Reverse-phase Dünnschichtchromatographie auf Paraffin-imprägnierten Silica-Gel-Platten
   Chloroform:Essigsäure:Paraffin 50:130:10

Die ermittelte radiochemische Reinheit betrug mindestens 98%.

2.4.4. Sammlung des abgeatmeten CO_2

Das System zur Sammlung des abgeatmeten CO_2 bestand aus einer Gesichtsmaske, einem Y-Ventil mit Inspirations- und Exspirationsschenkel, einem Reptilschlauch, einem Metallbehälter von ca. 1 l Fassungsvermögen zur Aufnahme von Blaugel (Wasserabsorber), einem T-Stück mit Ventil, einem Verbindungsschlauch, einem Glasröhrchen, einem Zählröhrchen mit dazu passendem, durchbohrtem Deckel. In dem Zählröhrchen befanden sich 1 ml 1 n Hyamin-Base, 2 ml Methanol und 50 µl einer 1% alkoholischen Phenolphthaleinlösung.

Der Proband wurde aufgefordert, die Gesichtsmaske über Nase und Mund zu halten und ruhig zu atmen. Bei der Inspiration atmete der Proband durch einen Schenkel des Y-Ventils Zimmerluft ein, durch den anderen Schenkel wurde Exspirationsluft in den Reptilschlauch geleitet, an den sich der mit Blaugel gefüllte Behälter anschloß. Hier wurde das Wasser der Exspirationsluft absorbiert. Die getrocknete Luft gelangte über T-Stück, Verbindungsschlauch und Glasröhrchen in das Zählröhrchen. Das Hyamin band das aus der Atemluft stammende CO_2 äquimolar, so daß 1 ml 1 n Hyaminlösung 1 mmol CO_2 neutralisierte, was durch den Farbumschlag des Indikators von violett nach farblos angezeigt wurde (Abbildung 1).

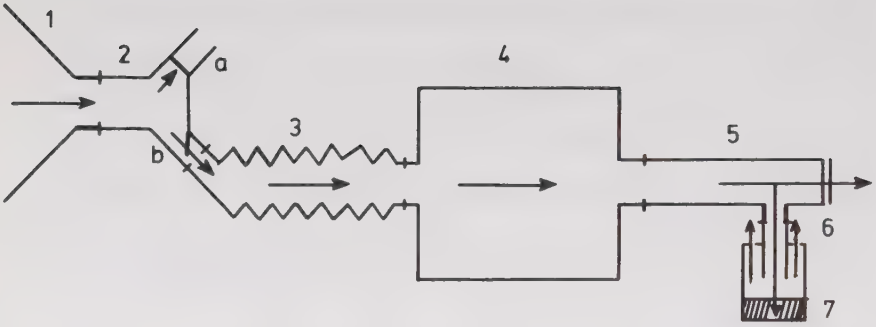

Abbildung 1

System zur Sammlung des abgeatmeten CO_2

1) Atemmaske, 2) Y-Ventil mit Inspirations- (a) und Exspirationsschenkel (b), 3) Reptilschlauch, 4) Absorbergefäß mit Blaugel, 5) T-Stück mit Überdruckventil, 6) kleiner Verbindungsschlauch mit Glasröhrchen, 7) Zählröhrchen mit Hyaminhydroxid

2.4.5. Normalitätsbestimmung der Hyamin-Base

Die genaue Kenntnis der Normalität des verwendeten Hyaminhydroxids ist Voraussetzung für eine quantitative Aussage über die Menge des an Hyamin-Base gebundenen CO_2 bzw. $^{14}CO_2$. Das von uns verwendete Hyamin wurde in 500 ml-Flaschen geliefert. Wir bestimmten die Normalität jeweils bei Eröffnung der Flasche und nach Verbrauch von etwa 250 ml. Dabei nahm die Normalität des Flascheninhaltes in zwei Fällen um 1,5%, in einem Fall um 2,5% ab. Die Titration wurde mit 0,1 n HCl in 5-facher Bestimmung gegen pH 7 durchgeführt. Hierbei war der VK nie größer als 2. Die Titrationen erfolgten mit der Autobürette ABU 12 und wurden graphisch mit dem Servographen REA 310 registriert.

2.4.6. Bestimmung der Zählausbeute

Die Messung der Radioaktivität im Zählröhrchen erfolgte durch den Packard Tri-Carb-Flüssigkeitsszintillationszähler Modell 3380. Die Zählausbeute wurde mit Hilfe eines internen Standards bestimmt (27). Dazu wurden in vier Plastikzählröhrchen je 1 ml mit CO_2 neutralisiertes Hyamin , 2 ml Methanol, 50 µl 1% alkoholische Phenolphthaleinlösung und 50 µl ^{14}C-Toluol-Standard mit einer Aktivität von $2{,}470 \times 10^4$ dpm/50 µl gegeben und im Flüssigkeits-

szintillationszähler gemessen. Bei einem Quench von 0,55 wurde dabei eine durchschnittliche Aktivität (VK 2%) von $2{,}042 \times 10^4$ cpm/50 µl bestimmt. Dies entsprach einer Zählausbeute von 82,7%.

2.4.7. Bestimmung der applizierten ^{14}C-Tripalmitin-Dosis

In fünf Zählröhrchen wurden je 1 ml mit CO_2 neutralisiertes Hyamin, 2 ml Methanol, 50 µl 1% alkoholische Phenolphthaleinlösung und 100 µl des in Mazola gelösten ^{14}C-Tripalmitins gegeben und die Aktivität der 5 Zählröhrchen im Packard-Zähler gemessen. Die bei einem Quench von 0,55 in cpm angegebene Aktivität wurde bei bekannter Zählausbeute (82,7%) in dpm bzw. µCi umgerechnet (1 µCi = $2{,}22 \cdot 10^6$ dpm). Die gegebene Aktivität lag im Mittel bei 4,8 µCi.

2.4.8. Bereitung der Testmahlzeit

Das ^{14}C-Tripalmitin wurde den Probanden nach 12-stündigem Fasten mit einer Testmahlzeit verabreicht. Diese bestand aus zwei Brötchen, 1 g Butter/kg Körpergewicht, einem gekochten Ei, 300 ml Milch und 1 ml der markierten Fettlösung entsprechend einer Aktivität von etwa 4,8 µCi. Mit einer kalibrierten Pipette wurde diese markierte Fettlösung auf eine Brötchenhälfte pipettiert.

2.4.9. Versuchsablauf des ^{14}C-Exhalationtests

Die Probanden wurden zu zwölfstündiger, nächtlicher Nahrungskarenz vor Versuchsbeginn angehalten. Nach Einnahme des mit ^{14}C-Tripalmitin markierten Brötchens mußte der Proband über zehn Stunden jeweils stündlich in das oben beschriebene Atemsystem bis zum Farbumschlag von drei präparierten Zählröhrchen exhalieren. In jedem Zählröhrchen befanden sich 1 ml Hyamin-Base, 2 ml Methanol und 50 µl alkoholische Phenolphthaleinlösung als Indikator. Um Schwankungen der CO_2-Produktion bzw. des CO_2-pools möglichst gering zu halten, verbrachten die Patienten die Versuchszeit von zehn Stunden entweder liegend oder auf einem bequemen Stuhl (34). Nahrungsaufnahme wurde sechs Stunden nach Versuchsbeginn gestattet, da man die Absorption der Testmahlzeit nach vier bis fünf Stunden als beendet ansehen konnte (1, 16). Nach Abschluß der Versuchsperiode wurden die Zählröhrchen mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (Aquasol NEN) gefüllt und deren Radioaktivität in counts per minute (cpm) gemessen. Von der ermittelten Radioaktivität wurde der Patientenleerwert abgezogen. Dieser ergab sich aus der Radioaktivität, die in der Ausatemluft des Probanden vor Einnahme des markierten Frühstücks gemessen wurde. Dazu mußte der Patient zwei wie oben präparierte Zählröhrchen bis zum

Farbumschlag des Indikators beatmen. Die in der Exhalationsluft gemessene Radioaktivität wurde wie folgt in % x 10^{-4} der gegebenen Radioaktivität umgerechnet.

$$\frac{100 \times 10^{-4}}{a \times 10^{-4}} \times b = \text{abgeatmete Aktivität in \% x } 10^{-4} \text{ der gegebenen Aktivität}$$

a = gegebene Aktivität in cpm

b = ausgeatmete Aktivität in cpm

(Mittelwert der Aktivitäten in den drei zur Stunde x vom Patienten mit CO_2 neutralisierten Röhrchen)

Unter Berücksichtigung der Normalität n des Hyamins ergab sich

$$\frac{100 \times 10^{-4}}{a \times 10^{-4}} \times b \times \frac{1}{n} = \text{ausgeatmete Aktivität in \% x } 10^{-4} \text{ der gegebenen Aktivität/mmol } CO_2$$

Eine Umrechnung in disintegrations per minute (dpm) erfolgte nicht, da stets bei einem Quench von 0,55 mit einer Ausbeute von 82,7% gearbeitet wurde.

2.4.10. Reproduzierbarkeit des ^{14}C-Exhalationstests

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde an sieben Probanden überprüft. Die erneute Durchführung des Exhalationstests erfolgte frühestens nach zwei Tagen. Es wurden die Exhalationswerte der ersten zwei, drei, vier, sieben und zehn Stunden addiert und die sich entsprechenden Summen der Wiederholungsbestimmungen miteinander verglichen. Der durchschnittliche VK der Wiederholungsbestimmungen betrug maximal 11% (Tabelle 1, 4; Abbildung 2, 3).

Tabelle 4

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des Exhalationstests

Proband	F_2	$\bar{x}$	VK	F_3	$\bar{x}$	VK	F_4	$\bar{x}$	VK	F_5	$\bar{x}$	VK	F_7	$\bar{x}$	VK	F_{10}	$\bar{x}$	VK
A.A.	15 15	15	0	35 35	35	0	69 69	69	0	115 106	110	6	191 161	176	8	260 208	234	11
E.F.	35 30	32	8	59 46	52	12	92 70	81	14	132 99	116	20	192 142	167	15	243 168	206	18
J.A.G.	17 20	18	8	36 43	40	9	56 71	64	12	74 89	82	13	102 136	119	14	128 171	150	14
K.L.	32 30	31	1	62 61	62	1	101 103	102	1	143 140	142	1	222 224	223	0	353 338	346	2
R.S.	38 28	33	15	67 50	58	14	97 72	84	15	127 95	111	14	170 126	148	15	210 150	180	17
H.K.	20 36	28	29	46 71	58	21	75 106	90	17	105 140	122	20	180 222	201	10	289 329	309	6
B.Z.	83 85	84	1	160 160	160	0	230 243	236	3	289 300	294	3	372 386	379	2	462 449	456	1
$\bar{x}_{VK}$			9			8			9			11			9			10

F_2=Summe d. Exhalationswerte d. 1. + 2. Stunde

F_3=Summe d. Exhalationswerte d. 1. + 2. + 3. Stunde

F_4=Summe d. Exhalationswerte d. ersten 4 Stunden

F_5=Summe d. Exhalationswerte d. ersten 5 Stunden

F_7=Summe d. Exhalationswerte d. ersten 7 Stunden

F_{10}=Summe d. Exhalationswerte über 10 Stunden

Dimension der F-Werte: % x 10^{-4} der appl. Dosis/mmol exhaliertes CO_2

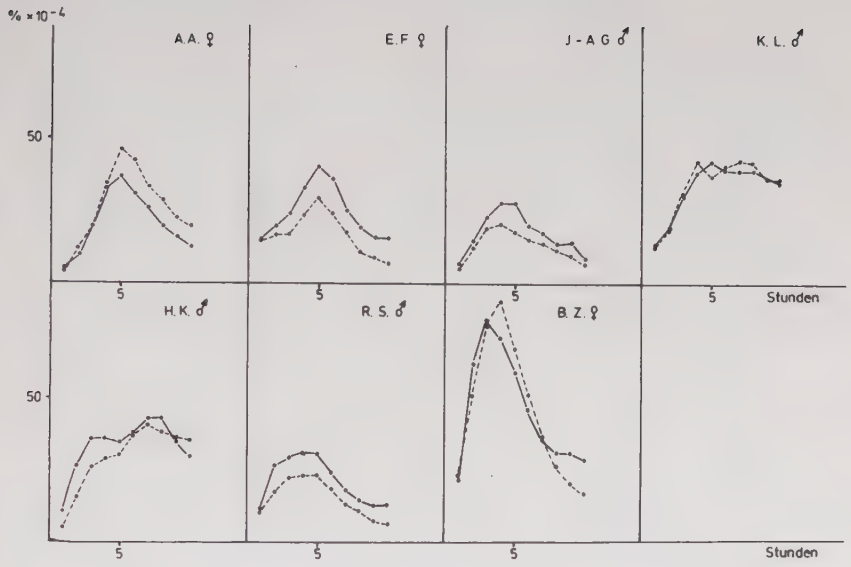

Abbildung 2

Verhalten der ^{14}C-Exhalationskurven bei Wiederholungsuntersuchungen an sieben Probanden.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

Abszisse: Zeit (Stunden)

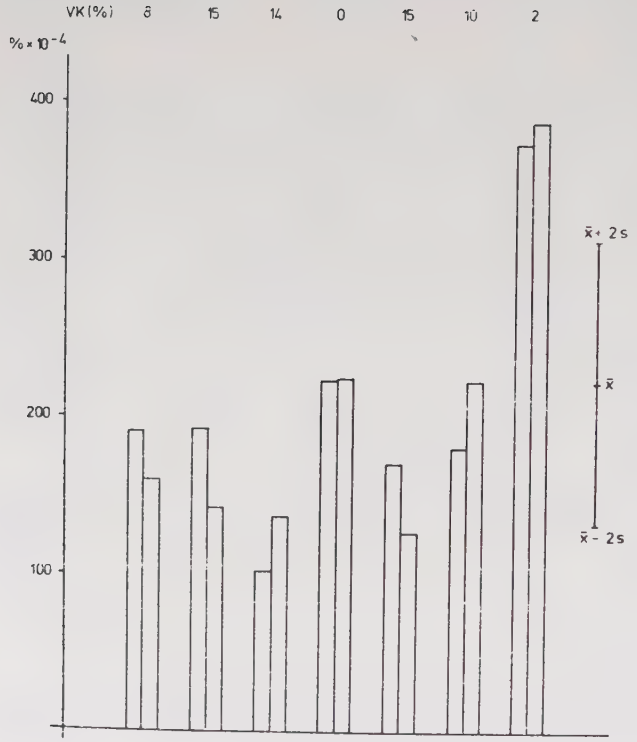

Abbildung 3

Γ_7-Wertepaare des $^{14}CO_2$ -Exhalationstests bei Wiederholungsbestimmungen an sieben Probanden.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

2.5. Prinzip des Sekretin-Pankreozymin-Tests

Es wurde das von Rick (24) angegebene Verfahren angewandt. Nach Absaugen des Mageninhalts wird unter Röntgenkontrolle eine Duodenalsonde gelegt und das dort zuerst gewonnene Sekret verworfen. Dann sammelt man das Duodenalsekret ohne Stimulation über einen Zeitraum von 20 Minuten. Anschließend wird das exokrine Pankreas zuerst mit Sekretin, danach mit Pankreozymin stimuliert und die Sekrete jeweils über 3 x 20 Minuten quantitativ gesammelt. Der pH-Wert des aspirierten Sekrets wird mit Lackmuspapier kontrolliert. Nur alkalische Proben gehen in die weitere Analyse ein. Die Menge der in der Zeiteinheit sezernierten Enzyme - Chymotrypsin, Trypsin, Amylase, Lipase - wird bestimmt und in U/min angegeben. Das sezernierte Bicarbonat wird als mval/l berechnet.

2.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die folgenden Berechnungen durchgeführt:

Die Berechnung des Mittelwerts $\bar{x}$ aus einer Anzahl N Beobachtungen und x_i als Ergebnis einer Einzelbeobachtung erfolgte nach der Formel

$$(1) \quad \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N}$$

Die Standardabweichung der Stichproben s_x wurde mit der Formel

$$(2) \quad s_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} (\bar{x} - x_i)^2}{N - 1}}$$

ermittelt. Die Meßwerte waren dabei ungruppiert. Der Variationskoeffizient (Variabilitätskoeffizient) in % ergibt sich aus

$$(3) \quad V = \frac{s_x \cdot 100}{\bar{x}}$$

Zur Darstellung des Normbereichs wurden der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s berechnet und durch $\bar{x} \pm 2s$ definiert.

3. Ergebnisse

Normalwerte

In die Berechnung der Normbereiche für das Stuhlgewicht/24 h, das Stuhlfett/24 h und den $^{14}CO_2$-Exhalationstest gehen die Ergebnisse der 19 Normalpersonen ein (Tabelle 5, 6).

3.1. Stuhlgewicht

Der errechnete Normbereich des Stuhlgewichts ($\bar{x} \pm 2s$) bei Zufuhr einer gemischten Kost liegt zwischen 36 g/24 h und 193 g/24 h bei einem Mittelwert von 114 g/24 h. Als pathologisch gelten für uns Werte über 250 g/24 h (vergleiche Diskussion).

3.2. Stuhlfettausscheidung

Bei unseren 19 Probanden lag die durchschnittliche Stuhlfettausscheidung bei 3,3 g/24 h . Bei einer Standardabweichung von s = 1,1 ergibt sich ein Normbereich von 1,1 - 5,5 g/24 h.
Stuhlfettwerte von mehr als 7 g/24 h werden von uns als pathologisch gewertet (vergleiche Diskussion).

Tabelle 5

Stuhlfett, Stuhlgewicht und F_7-Werte des Normalkollektivs

Name	Geschlecht	Alter (J)	Stuhlgewicht/24 h (g)	Stuhlfett/24 h (g)	F_7 (% x 10^{-4} d. appl. Dosis/mmol exhal. CO_2
B.B.	♀	18	59	3,5	196
U.B.	♀	19	67	2,1	157
H.B.	♀	24	52	1,0	273
C.H.	♀	19	182	3,3	216
U.H.	♀	19	138	3,1	301
C.K.	♀	27	119	5,4	307
G.M.	♀	23	108	2,4	157
M.P.	♀	20	129	1,8	191
B.W.	♀	18	123	3,7	192
D.W.	♀	21	120	5,4	202
T.B.	♂	23	78	2,0	259
K.B.	♂	25	100	3,8	230
R.H.	♂	23	110	3,5	187
G.H.	♂	24	68	2,9	246
H.K.	♂	25	161	3,1	222
G.N.	♂	25	205	4,1	193
E.O.	♂	38	114	4,4	202
U.P.	♂	32	136	3,0	278
W.W.	♂	23	106	4,2	168
	$\bar{x}$	23,4	114	3,3	220
	$\bar{x}$ + 2s		193	5,5	310
	$\bar{x}$ - 2s		36	1,1	130

Stuhlgewicht und Stuhlfett sind Mittelwerte dreitägiger Stuhlsammelperioden.

3.3. Exhalationstest

Die Exhalationswerte der Normalpersonen wurden von der ersten bis zur zehnten Stunde bestimmt und in % x 10^{-4} der gegebenen Dosis pro mmol exhaliertes CO_2 berechnet. Die so erhaltenen Werte wurden tabellarisch als Mittelwerte mit Standardabweichungen zusammengefaßt (Tabelle 6). Graphisch wurden die Mittelwerte und die s-Bereiche dargestellt (Abbildung 4).

Als Kriterium zur Unterscheidung zwischen Normalpersonen und Personen mit verminderter Fettabsorption wurde die Summe der Exhalationswerte der ersten sieben Stunden gewählt. Dieser Wert - als F_7-Wert bezeichnet - korreliert mit der Fläche unter der Exhalationskurve der ersten sieben Stunden. Mittelwert und 2s-Bereich von F_7 betragen

$\bar{x} = 220$, $\bar{x} - 2s = 120$, $\bar{x} + 2s = 310$

Dimension von F_7: % x 10^{-4} der applizierten Dosis pro mmol exhaliertes CO_2.

F_7-Werte unter 130 werden als pathologisch bewertet.

Tabelle 6

Stündliche Exhalationswerte der Normalpersonen

Name	$^{+}P_1$	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6	P_7	P_8	P_9	P_{10}
B.B.	10	36	41	36	28	25	20	16	15	14
T.B.	9	22	41	53	50	48	35	29	26	24
K.B.	12	33	44	42	37	34	27	22	18	17
U.B.	14	22	30	31	25	19	16	17	20	28
H.B.	8	30	51	55	55	41	34	26	22	18
C.H.	16	30	41	41	38	28	23	19	14	11
R.H.	3	16	23	23	29	40	52	50	45	38
G.H.	18	41	53	46	37	29	22	19	18	17
U.H.	12	35	65	63	52	40	35	40	45	51
C.K.	11	46	57	46	46	49	51	54	49	38
H.K.	10	26	35	35	34	38	42	43	34	30
G.M.	11	21	32	32	28	18	14	14	16	20
G.N.	10	29	37	36	30	25	26	24	19	14
E.O.	5	14	35	40	38	37	33	32	32	30
U.P.	13	36	55	58	50	37	30	26	23	19
M.P.	13	26	37	37	32	25	21	20	24	29
B.W.	8	18	31	37	36	33	30	30	34	33
D.W.	7	24	41	45	34	27	23	20	17	16
W.W.	4	10	23	31	35	33	33	35	38	41
$\bar{x}$	10	27	41	42	38	33	30	28	29	26
s	4	9	12	10	9	9	10	11	12	11

$^{+}$Dimension der Exhalationswerte P:

% x 10^{-4} der appl. Aktivität/mmol exhaliertes CO_2

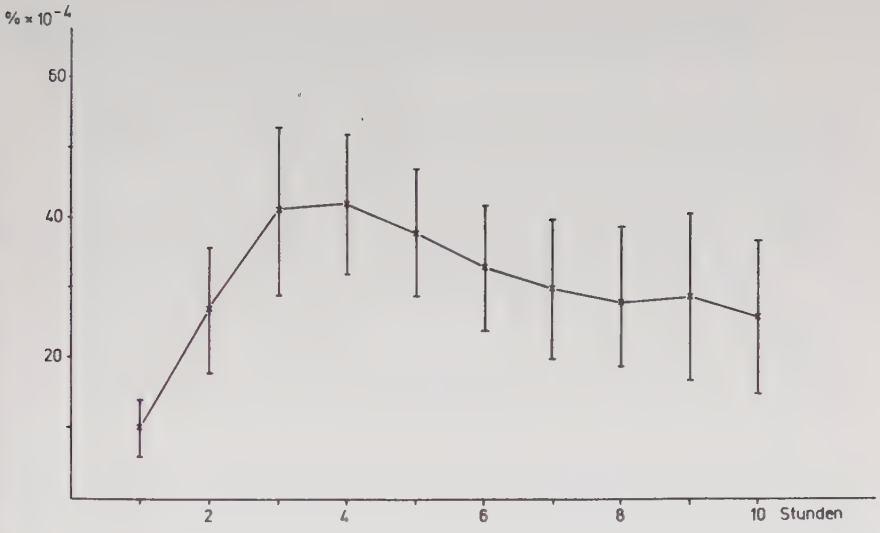

Abbildung 4

Mittelwerte und Standardabweichungen der Exhalationswerte des Normalkollektivs ($\bar{x} \pm s$)

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis $^{14}C_1$-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

Abszisse: Zeit (Stunden)

3.4. Stuhlgewicht, Stuhlfett und $^{14}CO_2$-Exhalationstest bei Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei zwei der sechzehn Patienten dieses Kollektivs wurde der Exhalationstest je dreimal durchgeführt.
Innerhalb von drei Monaten wurde bei Patient H.J. (Tabelle 7, Nr. 3) der Exhalationstest einmal ohne Pankreasenzymsubstitution, einmal unter Medikation von 3 x 10 Kapseln (Tabelle 7, Nr. 4), ein weiteres Mal unter Medikation von 3 x 15 Kapseln eines Pankreasenzympräparates (Panpur^R Nordmark) durchgeführt (Tabelle 7, Nr. 5). Das Stuhlgewicht und die Stuhlfettausscheidung wurden jeweils getrennt dazu bestimmt. Da bei jedem Versuch veränderte Bedingungen vorlagen, wurden alle drei Tests getrennt bewertet (Abbildung 5). Bei Patient R.S. (Tabelle 7, Nr. 1) wurde der Exhalationstest einmal im Rahmen der Reproduzierbarkeitsprüfung wiederholt. Drei Monate später wurden Stuhlfett- und Stuhlgewichtsbestimmung erneut durchgeführt und getrennt vom ersten Test bewertet (Tabelle 7, Nr.2).
An den sechzehn Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden also neunzehn voneinander unabhängige Beobachtungen ausgewertet, wobei die Patienten R.S. (Tabelle 7, Nr. 1, 2) und H.J. (Tabelle 7, Nr. 3, 4, 5) wie fünf voneinander unabhängige Patienten betrachtet wurden.
Bei den elf Patienten mit pathologischer Stuhlfettaus-

scheidung lag in jedem Fall ein pathologischer F_7-Wert und in fünf Fällen ein pathologisches Stuhlgewicht vor. Bei den acht Patienten mit normaler Stuhlfettausscheidung waren stets die F_7-Werte und das Stuhlgewicht im Normbereich. Die fünf Patienten mit erhöhtem Stuhlgewicht hatten alle gleichzeitig pathologische Stuhlfett- und F_7-Werte (Tabelle 8, Abbildung 6).

Tabelle 7 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Fall	Name	Geschlecht	Alter (J)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Diagnose (Medikation)	Stuhlgewicht (g/24h)	Stuhlfett (g/24h)	F_7-Wert (%x10^{-4} d. appl. Dosis/mmol CO_2)	Sekretin-Pankreozymin-Test (Lipase U/min)
1	R.S.	♂	41	51	170	chron. Pankreatitis, Diab. mell., Alkoholabusus, Epilepsie	174	18,8	126	
2	R.S.	♂	41	51	170	" "	248	28,4	26	19,8
3	H.J.	♂	49	54	176	chron. Pankreatitis, Diab. mell., Alkoholabusus	602	71,8	43	0,5
4	H.J.	♂	49	56	176	Diagnose siehe Fall 3 (+ 3 x 10 Panpur®/die)	347	51,4	41	
5	H.J.	♂	49	60	176	Diagnose siehe Fall 3 (+ 3x 15 Panpur®/die)	266	35,9	73	
6	H.L.C.	♀	55	40	161	Zustand n. Whipple'scher Operation	291	33,7	17	
7	M.H.	♀	46	49	147	chron. Pankreatitis	90	4,2	140	750,0
8	J.B.	♀	40	54	165	chron. Pankreatitis, Lebercirrhose	148	9,6	116	150,0
9	H.L.	♀	49	38	163	calcifizierende Pankreatitis	226	6,4	180	180,0
10	K.Sch.	♂	35	69	174	calcifizierende Pankreatitis	123	2,1	136	
11	W.Sch.	♂	50	74	186	Zustand n. Pankreasteilresektion, chron. rez. Pankreatitis	79	2,7	132	160,0
12	H.W.	♂	52	59	175	Pankreasschwanz- u. Milzexstp. bei Panarteriitis nodosa	114	3,3	143	
13	A.A.	♀	54	73	168	Cholelithiasis, Cholezystitis, subkl. Diab. mell.	205	4,9	191	
14	U.St.	♀	24	45	161	röntgenolog. u. histolog. gesicherter M. Crohn	83	1,2	319	
15	U.W.	♀	34	47	163	Zustand nach Cholezystektomie	194	7,7	92	
16	W.L.	♀	49	43	168	Cholelithiasis, chron. rez. Cholezystitis, Durchfälle, Niereninsuff. i. Stadium d. kompens. Retention	543	18,3	65	1850
17	K.B.	♂	49	59	176	Zust. n. Cholezystektomie, Zust. n. Cholangitis u. Pankreatitis, Zust. n. B II-Resektion mit Dumping-Syndrom	216	14,5	120	
18	V.K.	♀	53	42	154	Mangelernährung, subkl. Diab. mell.	131	6,0	142	
19	C.H.	♂	38	51	167	Zust. n. B II-Resektion, Cholezystektomie	167	13,2	128	
						Normgrenzen	< 250	< 7,0	> 130	> 780

Tabelle 8

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Stuhlfett	+	+	+	+	+	+	n	+	n	n	n	n	n	n	+	+	+	n
Stuhlgewicht	n	n	+	+	+	+	n	n	n	n	n	n	n	n	n	+	n	n
F_7-Wert	+	+	+	+	+	+	n	+	n	n	n	n	n	n	+	+	+	n
Sekretin-Pankreozymin-Test		+	+				+	+	+		+					n		

Ergebnisse von Stuhlfett, Stuhlgewicht, F_7-Wert des Exhalationstests und Sekretin-Pankreozymin Test bei 19 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

+ = pathologisches Ergebnis

n = normales Ergebnis

Leerfeld = Test nicht durchgeführt

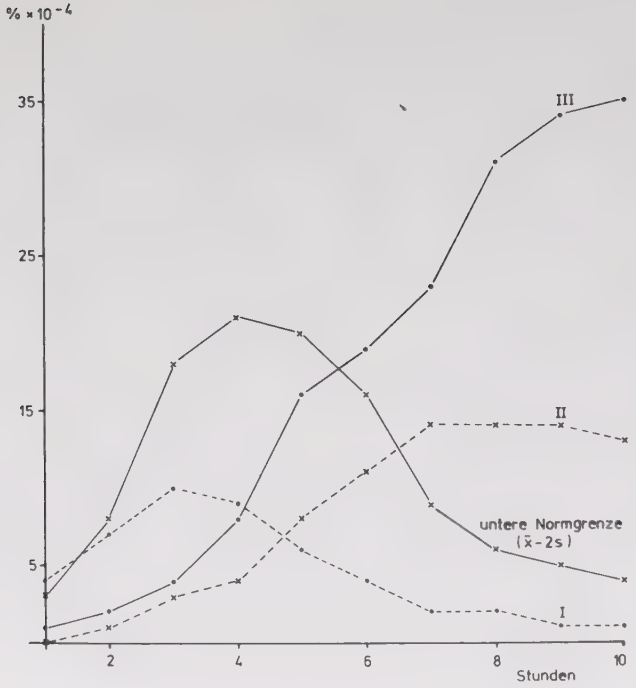

Abbildung 5

Exhalationskurven des Pat. H.J. (Tabelle 7, Nr. 3, 4, 5)

Diagnose: chron. Pankreatitis, Diab. mellitus, Alkoholabusus

	F_7-Wert	Stuhlfett (g/24 h)	Stuhlgewicht (g/24 h)
Test I	43	71,8	602
Test II	41	51,4	347
Test III	73	35,9	266

Sekretin-Pankreozymin-Test: 0,5 U Lipase/min
Test I ohne Medikation, Test II nach Medikation von 3 x 10 Panpur °/die,
Test III nach Medikation von 3 x 15 Panpur °/die
Ordinate: % x 10^{-4} C_1-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2
Abszisse: Zeit (Stunden)

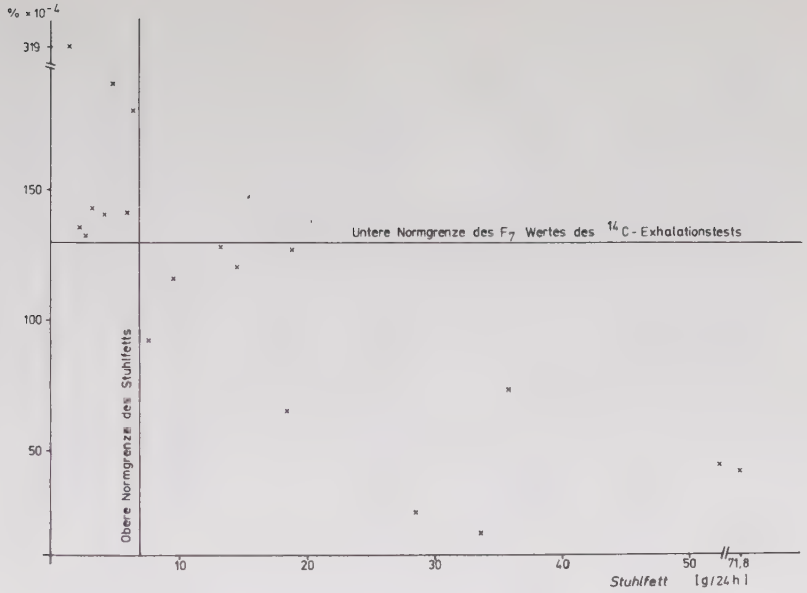

Abbildung 6

Stuhlfettwerte und F_7-Werte des Exhalationstests bei 19 Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

Abszisse: Stuhlfett (g/24 h)

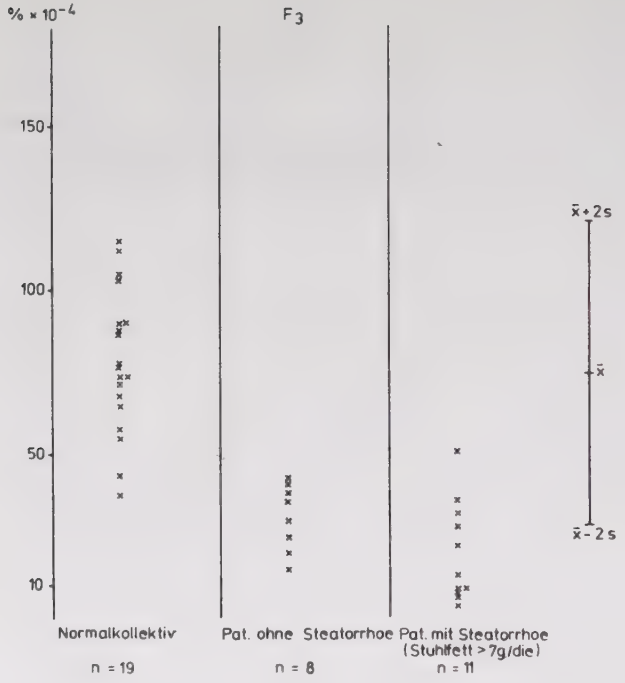

Abbildung 7a

F_3-Werte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis $^{14}C_1$-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

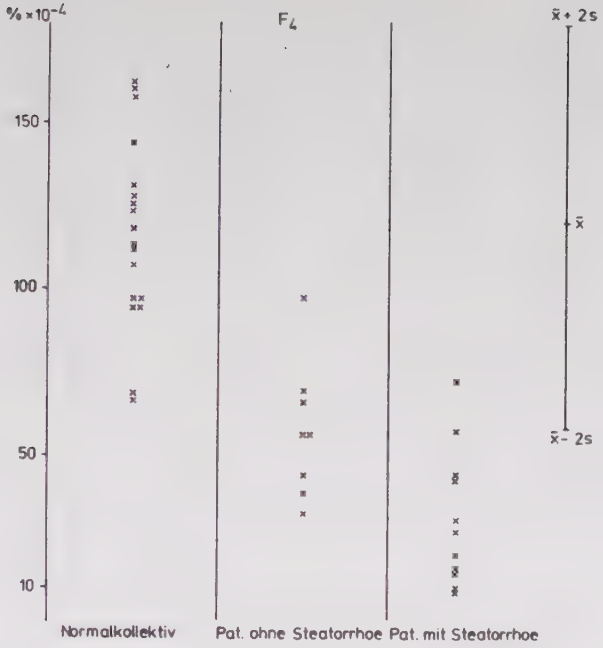

Abbildung 7b

F_4-Werte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

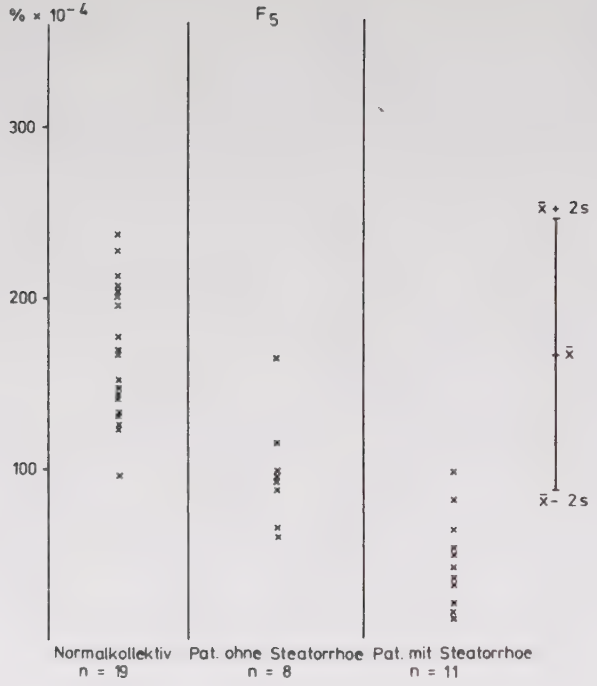

Abbildung 7c

F_5-Werte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis $^{14}C_1$-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

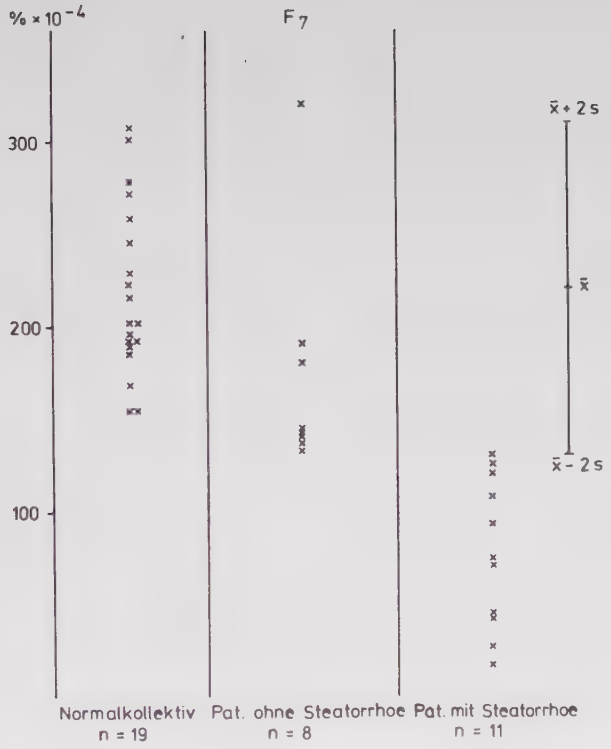

Abbildung 7d

F_7-Werte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

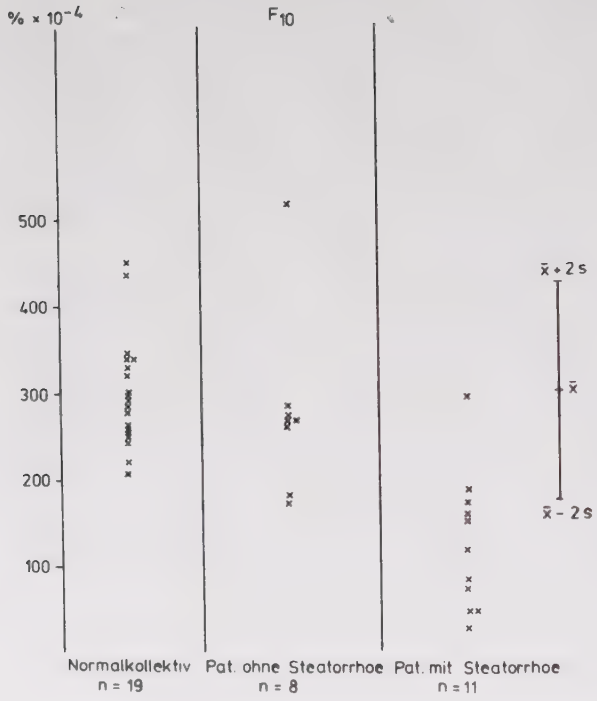

Abbildung 7e

F_{10}-Werte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis ^{14}C-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

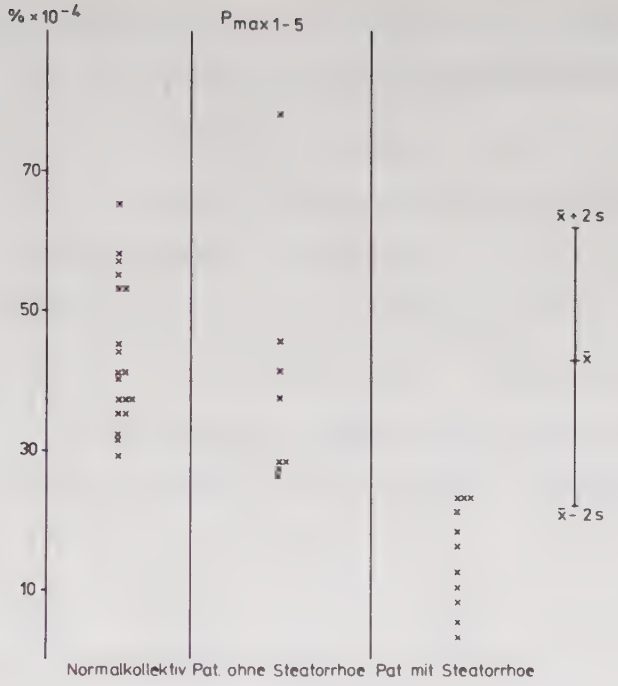

Abbildung 7f

Maximale Exhalationswerte des Normalkollektivs und von 19 Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen der ersten und fünften Stunde ($P_{max\ 1\ -\ 5}$)

Ordinate: % x 10^{-4} der appl. Dosis $^{14}C_1$-Tripalmitin/mmol exhaliertes CO_2

3.5. Stuhlfett, Stuhlgewicht, $^{14}CO_2$-Exhalationstest und Sekretin-Pankreozymin-Test

Der Sekretin-Pankreozymin-Test wurde bei sieben Patienten des zweiten Kollektivs durchgeführt (Tabelle 7, Pat.-Nr. 2, 3, 7, 8, 9, 11, 16). Bei den sechs Patienten mit verminderter Pankreasenzymsekretion waren das Stuhlgewicht in einem Fall, das Stuhlfett und der F_7-Wert in drei Fällen pathologisch. Ein Patient (Tabelle 7, Nr. 16) hatte bei einem normalen Sekretin-Pankreozymin-Test pathologische Stuhlfett-, Stuhlgewichts- und F_7-Werte.

4. Diskussion

4.1. Dauer der Stuhlsammlung zur Bestimmung des Stuhlfetts und des Stuhlgewichts

Nach van de Kamer sollte sich die Stuhlsammlung über mehrere, auf einander folgende Tage erstrecken (17), da sich auf Grund der individuell unterschiedlichen Defäkationsfrequenz nur so verwertbare Stuhlfettergebnisse erzielen lassen.
Wir haben uns für eine dreitägige Sammelperiode entschieden, da eine längere Zeitspanne den Krankenhausaufenthalt der Patienten durch die Blockierung anderer Untersuchungen unnötig verlängert hätte. Die dreitägige Stuhlsammelperiode hat sich als ausreichend erwiesen, da alle Versuchspersonen an mindestens zwei der drei Tage Stuhlgang hatten. Die von uns ermittelten Normwerte für Stuhlgewicht und Stuhlfett entsprechen denen anderer Untersucher (8, 25, 41, 44, 45).

4.2. Durchführung der Stuhlfettbestimmung

Im Gegensatz zu van de Kamer (17) haben wir den Stuhl vor der chemischen Analyse etwa fünf Minuten homogenisiert, um eine gleichmäßige Fettverteilung im Stuhl zu gewährleisten. Nur auf diese Weise ließ sich das zur Recovery-Bestimmung eingesetzte Triolein im Stuhl so verteilen, daß die prozentuale Standardabweichung bei zehnfacher Bestimmung der eingesetzten Fettmenge maximal 4% betrug (Tabelle 3a, b). Der Stuhl konnte stets ohne Verdünnung homogenisiert werden, obwohl in wenigen Fällen durch besonders feste Stuhlkonsistenzen ein längeres Homogenisieren bis zu 15 Minuten nötig war.
Sowohl bei Recovery- als auch bei Richtigkeitsanalysen bestimmten wir ca. 90% der eingesetzten Trioleinmengen. Während sich bei van de Kamer hierzu keine Angaben fanden, wurden ähnliche Recovery-Werte bei der Stuhlfettbestimmung erzielt, die auf dem Prinzip der Kapazitätsänderung eines Kondensators beruht (42). Der Verlust von etwa 10% der eingesetzten Fettmenge muß überwiegend methodisch bedingt sein, da die Präzision - ausgedrückt als relative Standardabweichung (VK) - bei Mehrfachanalysen im Rahmen der Richtigkeitsbestimmungen zwischen 2% und 3% lag. Fehler können dadurch bedingt sein, daß das Fett nicht vollständig in der Petrolätherphase gelöst wird. Möglicherweise ver-

dampfen auch beim Erhitzen des Stuhl-Kalilauge-Alkohol-Ansatzes trotz Rückflußkühlung freie Fettsäuren oder schlagen sich an der Innenwand des Rückflußkühlers nieder. Auch ist eine Fettsäurenadsorption an der Oberfläche der Glasgefäße nicht ausgeschlossen.

Mit dem von van de Kamer angegebenen Lösungssystem können nur 40 - 60% der mittelkettigen Fettsäuren erfaßt werden (30). Dieser Fehler ist aber zu vernachlässigen, da die tägliche Kost zu mehr als 90% langkettige Fettsäuren enthält (12). Nehmen Patienten jedoch im Rahmen bestimmter Diätvorschriften vorwiegend mittelkettige Fettsäuren zu sich, ergibt die Stuhlfettbestimmung in einer Modifikation nach Braddock genauere Werte (5, 12).

4.3. Lösungsmittel für $^{14}C_1$-Tripalmitin

Zur Lösung des bei Zimmertemperatur festen $^{14}C_1$-Tripalmitins boten sich in erster Linie organische Lösungsmittel wie absoluter Alkohol oder Petroläther an. Das Fett löste sich zwar gut in Petroläther, ließ sich aber auf Grund der geringen Oberflächenspannung des Petroläthers nur ungenau pipettieren. Auch absoluter Alkohol war ungeeignet, da sich das Fett darin unvollständig löste. Als sehr günstiges Lösungsmittel für $^{14}C_1$-Tripalmitin erwies sich dagegen

Maiskeimöl (Mazola^{R}), das bei Zimmertemperatur eine vollständige Lösung gewährleistete. So konnte für die Tripalmitin-Mazola-Lösung eine spezifische Volumenaktivität angegeben werden. Die Aktivität wurde nach Herstellung der Lösung zuerst wöchentlich, später in größeren Zeitabständen bestimmt. Hierbei konnte kein nennenswerter Abfall der Aktivität festgestellt werden, so daß die Stabilität der Lösung gewährleistet war.

4.4. Abhängigkeit des Exhalationstests von individuellen Faktoren

4.4.1. Einfluß von Magenentleerung und Lipasesekretion

Bei oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Fett ist der Zeitpunkt des ersten Erscheinens von $^{14}CO_2$ in der Ausatemluft wesentlich von der Geschwindigkeit der Magenentleerung abhängig. Bei oraler Gabe von markiertem Trioctanoat schwankt die Erscheinungszeit des $^{14}CO_2$ zwischen 8 und 54 Minuten (32), während bei intraduodenaler Gabe von markiertem Tripalmitin $^{14}CO_2$ frühestens nach 8 und spätestens nach 30 Minuten nachweisbar ist (38, 39). Uthgenannt et al. (39) fanden, daß trotz intraduodenaler Fettapplikation die Ergebnisse des ^{14}C-Exhalationstests erheblich schwankten. Dies weist auf eine unterschiedliche Lipasefreisetzung aus dem

Pankreas hin, da im Versuch mit gleichzeitig extern angebotener Lipase die Streuung wesentlich geringer war (39). Ferner verlangt eine intraduodenale Fettapplikation eine exakte röntgenologische Lagekontrolle der Duodenalsonde sowie eine medikamentöse Stimulation des Pankreas, da ohne orale Nahrungszufuhr der Sekretionsreiz für die Bauchspeicheldrüse zu gering ist. Da nach den vorliegenden Befunden die intraduodenale Fettapplikation bei Patienten ohne Verzögerung der Magenentleerung keine Vorteile bietet, wurde die einfachere orale Applikationsweise gewählt.
Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten bestand klinisch kein Hinweis auf eine verzögerte Magenentleerung. So fand sich auch bei allen Normalpersonen bereits eine Stunde nach Versuchsbeginn ein deutlicher Aktivitätsanstieg in der Ausatemluft (Tabelle 6).

4.4.2. Einfluß der Lipoproteinlipase und des Insulins

Die nach einer fetthaltigen Mahlzeit im Blut erscheinenden Chylomikronen werden vorwiegend im Fettgewebe und in der Muskulatur unter Mitwirkung der Lipoproteinlipase hydrolysiert und in die Zellen eingeschleust. Die Aktivität der Lipoproteinlipase und die Reveresterung der aufgenommenen freien Fettsäuren in der Muskel- und Fettzelle sind insulinabhängig (37). Die Ergebnisse des Exhalationstests sind daher bei gröberen Störungen des Fettstoff-

wechsels, wie z.B. bei primären Hyperlipoproteinämien (Lipoproteinlipasemangel), sowie bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen nur mit Einschränkungen zu verwerten.

4.4.3. Einfluß der körperlichen Aktivität und des "CO_2-pools"

Das Verhältnis von gespeicherten zu oxidierten Fettsäuren der Chylomikronentriglyceride ist u.a. vom aktuellen Energiebedarf abhängig. Bei erhöhter körperlicher Aktivität kommt es zu einer gesteigerten Fettsäureoxidation (34) und somit zu einer vermehrten CO_2- Abatmung. Das aus dem markierten Tripalmitin entstandene $^{14}CO_2$ mischt sich im Blut mit dem z.B. aus Pyruvat, Zuckern, Fetten, Aminosäuren und der Häm-Synthese entstandenen CO_2. Diese CO_2-Menge ist von großer Bedeutung für das Verhältnis von markiertem zu nicht-markiertem CO_2 und somit für die Aussage des Tests, da in der Ausatemluft die Radioaktivität pro mmol exhaliertes CO_2 bestimmt wird. Bei körperlicher Aktivität steigt der Anteil des nicht-markierten CO_2 überproportional zum markierten CO_2, so daß eine erniedrigte spezifische Aktivität gemessen wird. Zur Ausschaltung dieses Faktors wurde die körperliche Aktivität der untersuchten Personen während des Versuchs weitgehend reduziert.

4.5. Strahlenbelastung durch den ^{14}C-Exhalationstest

Die physikalische Halbwertszeit von ^{14}C beträgt 5770 Jahre, die biologische und effektive Halbwertszeit je einen Tag. Als Ganzkörperstrahlenbelastung werden bei Applikation von 5 µCi $^{14}C_1$-Tripalmitin 3×10^{-4} rad (19) bzw. $2{,}5 \times 10^{-4}$ rad (38) angegeben. Die Ganzkörperstrahlendosis ist also geringer als die jährliche Belastung durch die körpereigene ^{40}K-Strahlung (2).

4.6. Diskussion der Normalwerte

4.6.1. Normalwerte des Stuhlgewichts und des Stuhlfetts

Die Normalwerte für Stuhlgewicht und Stuhlfett wurden an Probanden ermittelt, die vor und während des Versuchszeitraumes Normalkost zu sich nahmen. Der durchschnittliche tägliche Fettkonsum bei Normalkost wird für Mitteleuropa mit 80 - 150 g angegeben (6, 22, 40). Mindestens 95% des verzehrten Fetts wird von gesunden Personen absorbiert (22, 40), der Rest mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Höhe des Stuhlfetts ist also u.a. von der zugeführten Fettmenge abhängig. So fanden Wollaeger et al. (45) bei einer täglichen Fettzufuhr von 100 g ein mittleres Stuhlfett von 4,1 g/d und bei einer täglichen Fettzufuhr von 200 g eine mittlere Stuhlfettausscheidung von 8,7 g/d. Die an unseren Normalpersonen ermittelte durchschnittliche Fettausscheidung von 3,3 g/d ist möglicherweise Ausdruck einer unterdurchschnittlichen Fettzufuhr unserer Probanden. Um bei Personen mit erhöhter Fettzufuhr nicht fälschlicherweise eine Steatorrhoe zu diagnostizieren, haben wir als obere Normgrenze der Stuhlfettausscheidung nicht 5,5 g ($\bar{x}$ + 2s), sondern 7g/d festgesetzt. Dieser Wert entspricht den Ergebnissen anderer Untersucher (44, 41, 8, 23).

Die von uns berechnete Normgrenze des Stuhlgewichts von 193 g/d ($\bar{x}$ + 2s) wurde von einem Probanden mit 205 g/d überschritten (Tabelle 5). Da einseitig schlackenreiche Kost das Stuhlgewicht erheblich erhöhen kann, wurden von uns wie von anderen Untersuchern erst Stuhlgewichte ab 250 g/d als pathologisch gewertet (25).

4.6.2. Normalwerte des $^{14}C_1$-Exhalationstests

Der Vergleich der Ergebnisse unseres ^{14}C-Exhalationstests mit den Ergebnissen anderer Untersucher ist schwierig. Gründe hierfür sind zum einen methodische Unterschiede, die z.B. auf der Benutzung eines anderen Fetts und einer anderen Meßvorrichtung beruhen, zum anderen werden von jedem Untersucher unterschiedliche Auswertungskriterien angegeben (1, 19, 38).
Vergleichbar sind allenfalls die Zeitpunkte, zu denen ein Maximum an $^{14}CO_2$ exhaliert wurde. Das Maximum der exhalierten Aktivität wurde von sieben Versuchspersonen zur dritten Stunde, von acht zur vierten Stunde, von zwei zur fünften Stunde und von zwei zur siebten Stunde erreicht. Ähnliche Angaben mit Aktivitätsmaxima zur vierten Stunde bzw. bis zur dritten bis fünften Stunde werden von Abt (1) bzw. Kaihara (19) gemacht.
Als Kriterium zur Unterscheidung zwischen Normalpersonen

und Patienten mit Steatorrhoe und/oder exokriner Pankreasinsuffizienz bot sich ein Vergleich der Flächen unter den Exhalationskurven an, wobei sich die Exhalationskurven als Verbindungslinien der stündlich gemessenen und graphisch aufgetragenen Exhalationswerte ergaben. Die Fläche unter den Exhalationskurven kann dann recht genau durch Auswiegen, Auszählen von Millimeterpapierkästchen oder Integrieren ermittelt werden. Wesentlich einfacher läßt sich durch Addition der stündlichen Exhalationswerte ein Wert berechnen, der gut mit der Fläche unter der Exhalationskurve bis zu diesem Zeitpunkt korreliert.

So haben wir Normbereiche für die Summe der Exhalationswerte der ersten drei (F_3), der ersten vier (F_4), der ersten fünf (F_5), der ersten sieben (F_7) und über zehn Stunden (F_{10}) berechnet, graphisch dargestellt und mit den Exhalationswerten der Patienten verglichen (Abbildung 7a, b, c, d, e).

Dabei zeigte sich, daß der F_7-Wert des Exhalationstests eine Steatorrhoe am sichersten anzeigt oder ausschließt, da bei unseren Untersuchungen pathologische Stuhlfettergebnisse immer mit pathologischen F_7-Werten und normale Stuhlfettergebnisse immer mit normalen F_7-Werten einhergehen.

4.7. Diskussion der Ergebnisse von Stuhlgewicht, Stuhlfett und ^{14}C-Exhalationstest bei Patienten mit gesicherter exokriner Pankreasinsuffizienz

Der Sekretin-Pankreozymin-Test ist zur Zeit wohl der empfindlichste Test zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Er kann daher als Kriterium für die diagnostische Zuverlässigkeit von Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung und des Exhalationstests bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz verwandt werden.
Sechs unserer Patienten hatten im Sekretin-Pankreozymin-Test eine verminderte Lipasesekretion. Auch bei der Patientin H.L.C. mit Zustand nach Whipple'scher Operation (Tabelle 7, Nr. 6) kann die exokrine Pankreasinsuffizienz als gesichert gelten.
Bei diesen sieben Patienten war das Stuhlgewicht nur zweimal erhöht, während das Stuhlfett und der F_7-Wert des Exhalationstests bei vier Patienten pathologisch waren. Da diese vier Patienten mit pathologischem Stuhlfett- und F_7-Wert identisch sind, ist eine Kombination beider Verfahren nicht in der Lage, bei weiteren Patienten auf eine Pankreasfunktionsstörung hinzuweisen.
Die allgemeine Gültigkeit dieser Aussage müßte jedoch an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

4.8. Vor- und Nachteile von Stuhlgewichtsbestimmung, Stuhlfettbestimmung und ^{14}C-Exhalationstest

4.8.1. Stuhlgewichtsbestimmung

Der einfachste Globaltest zur Erfassung einer Malassimilation ist die Stuhlgewichtsbestimmung. Technisch setzt sie lediglich adäquate Sammelgefäße und eine geeignete Waage voraus. Höhere Anforderungen werden an die Patienten gestellt, da sie über einen definierten Zeitraum zuverlässig ihren gesamten Stuhl sammeln müssen. Daher sind stuhlinkontinente und unzuverlässige Patienten für diesen Test ungeeignet.

Die Aussage der Stuhlgewichtsbestimmung ist dadurch eingeschränkt, daß normale Stuhlgewichte eine Steatorrhoe nicht ausschließen. So hatten sechs unserer elf Patienten mit Steatorrhoe keine pathologischen Stuhlgewichte, und auch bei den sieben Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz war das Stuhlgewicht nur in zwei Fällen erhöht. Lag jedoch ein pathologisches Stuhlgewicht vor, so waren in jedem Fall der F_7-Wert und das Stuhlfett auch pathologisch.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die Stuhlgewichtsbestimmung ein zwar einfacher, jedoch wenig empfindlicher Parameter zur Erfassung einer Malassimilation. Bei Nachweis

eines normalen Stuhlgewichts ist eine diagnostische Aussage nicht möglich. Bei entsprechender klinischer Symptomatik weist jedoch ein erhöhtes Stuhlgewicht mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Malassimilation hin. Die Stuhlgewichtsbestimmung sollte daher am Anfang aller diagnostischen Maßnahmen zur Erfassung einer Malassimilation stehen, da eine Kombination dieses Verfahrens mit der Stuhlfettbestimmung ohne zusätzlichen Aufwand durchzuführen ist. Außerdem ermöglicht die Sammlung des Stuhles die Verifizierung des Symptoms Diarrhoe und eine Betrachtung des Stuhles durch den Arzt. Daraus ergeben sich meist wichtige Informationen für die weitere Diagnostik.

4.8.2. Stuhlfettbestimmung

Da die Stuhlgewichtsbestimmung Voraussetzung für die Stuhlfettbestimmung ist, sind auch die Anforderungen an die Patienten für beide Tests gleich. So sind ebenfalls für die Stuhlfettbestimmung stuhlinkontinente und unzuverlässige Patienten auszuschließen. Technisch dagegen ist die Stuhlfettbestimmung erheblich zeit- und personalaufwendiger. Außerdem ist ein Labor mit Abzug eine Voraussetzung für die Durchführung dieses Bestimmungsverfahrens. Die Zeitdauer für eine einzelne Stuhlfettbe-

stimmung (einschließlich Homogenisierens) beträgt 55 Minuten. Für die Stuhlfettbestimmungen einer dreitägigen Sammelperiode wurden etwa fünf Stunden benötigt, wenn die Stuhlfettausscheidung eines jeden Tages in Doppelbestimmung ermittelt wurde. Die lange Gesamtzeitdauer ließe sich aber bei gleichzeitiger Bearbeitung mehrerer Proben stark verkürzen.

Obwohl die Stuhlfettbestimmung leicht zu erlernen und durchzuführen ist, wird sie besonders wegen der Geruchsbelästigung nur in wenigen Laboratorien durchgeführt. Diese Belästigung kann aber durch Arbeiten unter einem Abzug vermindert werden.

Methodisch ist die Stuhlfettbestimmung ausgereift. So fanden wir im Rahmen der Recovery- und Richtigkeitsbestimmungen ca. 90% der eingesetzten Fettmenge wieder. Sowohl bei diesen Bestimmungen als auch bei später durchgeführten Stuhlfettbestimmungen war die Präzision - ausgedrückt als Variationskoeffizient bei Mehrfachbestimmungen - durchschnittlich mit 3% ausreichend.

Bei einer pathologischen Stuhlfettausscheidung liegt eine Malassimilation vor, deren Ursache einer weiteren diagnostischen Klärung bedarf. Die Aussagekraft der Stuhlfettbestimmung wird jedoch dadurch eingeschränkt, daß normale Stuhlfettwerte Störungen der Nahrungsabsorption oder -digestion nicht ausschließen. So hatten nur vier unserer

sieben Patienten mit nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz eine Steatorrhoe. Da erst bei einem Ausfall von mindestens 75% des Pankreasgewebes mit einer Steatorrhoe zu rechnen ist (7), ist die Stuhlfettbestimmung zur Frühdiagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ungeeignet.

Bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz und Steatorrhoe, die mit Pankreasenzympräparaten behandelt werden, ermöglicht die Stuhlfettbestimmung eine zuverlässige Therapiekontrolle (vgl. Tabelle 7, Nr. 3, 4, 5), die jedoch in vergleichbarem Maße auch durch die Kontrolle des Stuhlgewichts wesentlich einfacher durchzuführen ist.

4.8.3. ^{14}C-Exhaltionstest

Im Gegensatz zur Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung kann der Exhalationstest bei fast allen Patienten - insbesondere auch bei Bettlägerigen - durchgeführt werden. Einige Patientengruppen sind jedoch vom Exhalationstest auszuschließen. Obwohl die Strahlenbelastung für die Patienten gering ist, sollte dieser Test aus Vorsichtsgründen nicht an Schwangeren vorgenommen werden. Es ist weiterhin nicht sinnvoll, den Exhalationstest bei Patienten mit einer Passagestörung im oberen Gastrointestinaltrakt durchzuführen, da in diesen Fällen während der Versuchsdauer möglicherweise nicht genügend radioaktiv markiertes Fett zur Spaltung und Absorption zur Verfügung steht. Auch kann keine sichere Aussage darüber gemacht werden, in wie weit gröbere Stoffwechselstörungen (wie z.B. ein Diabetes mellitus) das Ergebnis des Exhalationstests verfälschen. Bei Patienten mit Dyspnoe ist die Ausführung des Exhalationstests erschwert. In erster Linie wird wohl die Erhöhung des Ausatemwiderstandes durch das Atemsystem als unangenehm empfunden. Die Totraumvergrößerung durch Maske und Y-Ventil kann in diesem Zusammenhang vernachlässigt werden.

Für Vorbereitung und Durchführung des Exhalationstests werden ca. 7 1/2 Stunden benötigt. Da während der siebenstündigen Testdauer der Patient nur stündlich für etwa

zehn Minuten in das Exhalationssystem atmen muß und sich das Laborpersonal in der Zwischenzeit anderen Arbeiten widmen kann, ist letztlich der Zeitaufwand für diesen Test erheblich geringer als für die Stuhlfettbestimmung. Wie die Stuhlfettbestimmung ist auch der Exhalationstest vom Laborpersonal leicht durchzuführen. Da er jedoch zur Auswertung einen Zähler für ß-Strahlung voraussetzt, ist seine Anwendbarkeit auf Laboratorien mit entsprechender nuklearmedizinischer Ausrüstung beschränkt. Während die Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer (17) seit gut 20 Jahren eingeführt ist und in verschiedenen Laboratorien vergleichbare Ergebnisse liefert, hat sich bis jetzt für den ^{14}C-Exhalationstest weder eine einheitliche Durchführung noch Auswertung durchsetzen können. Nach dem hier beschriebenen Verfahren konnte der Exhalationstest soweit standardisiert werden, daß z.B. der Variationskoeffizient der zu jeder Stunde dreifach bestimmten Exhalationswerte im Durchschnitt bei 3% lag und die durchschnittliche relative Standardabweichung (VK) der F_7-Werte bei Wiederholungsbestimmungen an demselben Patienten 9% betrug (Tabelle 4). Bei den Patienten mit Steatorrhoe zeigte der Exhalationstest die Malassimilation jedesmal an. Falsch positive Exhalationswerte, d.h. pathologische F_7-Werte bei normalem Stuhlfett, kamen nicht vor. Da der Exhalationstest schnell und ohne nennenswerte Belästigung für Patienten

und Laborpersonal durchzuführen ist und der Stuhlfettbestimmung an diagnostischer Aussage gleichkommt, ist er als Screening-Test zur Erfassung einer Malassimilation brauchbar. Auch in der Vorfelddiagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz sind Exhalationstest und Stuhlfettbestimmung gleich gut geeignet und in der diagnostischen Aussagekraft der alleinigen Stuhlgewichtsbestimmung überlegen.

5. Zusammenfassung

Es wurde die Methode der Stuhlfettbestimmung nach van de Kamer ausgearbeitet und durch Richtigkeits- und Recovery-bestimmungen überprüft. Dabei konnten etwa 90% des eingesetzten Fetts bestimmt bzw. wiedergefunden werden. Außerdem wurde eine Methode für einen ^{14}C-Exhalationstest erarbeitet. Unter standardisierten Bedingungen erhielten die Probanden bzw. Patienten 5 µCi ^{14}C-Tripalmitin oral. Über einen Versuchszeitraum von 10 Stunden wurde stündlich die radioaktive Abatmung von $^{14}CO_2$ gemessen und als % x 10^{-4} der applizierten Dosis/mmol exhaliertes CO_2 berechnet.

Bei 19 Normalpersonen wurden Stuhlfett und Stuhlgewicht bestimmt und der ^{14}C-Exhalationstest durchgeführt.

An Hand der Ergebnisse der Normalpersonen wurden für die Tests Normalwerte aufgestellt.

Für das Stuhlfett ergibt sich ein Normbereich von 1,1 - 5,5 g/24 h ($\bar{x} \pm 2s$), für das Stuhlgewicht ein Normbereich von 36 - 193 g/24 h ($\bar{x} \pm 2s$). Als pathologisch wurden Stuhlfettwerte über 7 g/24 h und Stuhlgewichte über 250 g/24 h festgelegt.

Im Exhalationstest wurde nach Versuchsbeginn stündlich die spezifische Radioaktivität pro mmol exhaliertes CO_2 be-

stimmt, die Ergebnisse der ersten sieben Stunden addiert und als F_7-Werte angegeben. Der Normbereich ($\bar{x} \pm 2s$) für F_7 beträgt 130 - 310 (% x 10^{-4} der applizierten Dosis/mmol exhaliertes CO_2).

F_7-Werte unter 130 wurden als pathologisch gewertet.

An sieben Personen wurde die Reproduzierbarkeit des F_7-Wertes überprüft. Die mittlere prozentuale Standardabweichung bei Wiederholungsbestimmungen lag bei 9%.

Bei 19 Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen wurden Stuhlgewicht, Stuhlfett und der F_7-Wert des Exhalationstests bestimmt. Hiervon hatten 11 Patienten eine Steatorrhoe und gleichzeitig pathologische F_7 -Werte. Falsch-positive F_7-Werte, d.h. pathologische F_7-Werte bei normalem Stuhlfett kamen nicht vor.

Sieben der 19 Patienten hatten eine gesicherte exokrine Pankreasinsuffizienz. Bei diesen Patienten lagen viermal eine Steatorrhoe und ein pathologischer F_7-Wert, zweimal ein erhöhtes Stuhlgewicht vor. Es werden die Vor- und Nachteile der drei Tests diskutiert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der ^{14}C-Exhalationstest bei den untersuchten Patienten eine Steatorrhoe zuverlässig anzeigt. In der Vorfelddiagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist der Exhalationstest der Stuhlfettbestimmung ebenbürtig und der Stuhlgewichtsbestimmung überlegen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abt, A.F., S.L. von Schuching:
Fat utilisation test in disorders of fat metabolism.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 119, 316 (1966)

2. Adlung, J., H. Grazikowske, H. Uthgenannt:
Über ein neues Verfahren in der Diagnostik der Maldigestion.
Schweiz. med. Wschr. 105, 134 (1975)

3. Berkowitz, D., M.V. Croll, B. Shapiro:
Evaluation of radioisotopic triolein techniques in the detection of steatorrhoe.
Gastroenterology 42, 572 (1962)

4. Bonnet, J.D., N.C. Hightower jr., J.R. Rodarte:
Correlation of blood and fecal radioactivity after oral administration of ^{131}J-labeled triolein.
J. Amer. med. Ass. 181, 35 (1962)

5. Braddock, L.J., D.R. Fleisher, G.J. Barbero:
Physical chemical study of van de Kamer method for fecal fat analysis.
Gastroenterology 55, 165 (1968)

6. Demling, L.:
Klinik des Malabsorptionssyndroms.
Fortschr. Med. 85, 809 (1967)

7. Di Magno, E.P., V.L.W. Go, W.H.J. Summerskill:
Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency.
New Engl. J. Med. 288, 813 (1973)

8. Drube, H.C.:
Die Untersuchung der Dünndarmfunktion.
Internist 1, 186 (1960)

9. Fowweather, F.S.:
The determination of the amount and the composition of the fat of feces; I. Investigation of a "wet" method and comparison with the "dry" method.
Brit. J. Exp. Path. 7, 7 (1926)

10. Gorter, E., W.C. de Graaf:
Klinische Diagnostiek, 5th edition Leiden 388 (1941)

11. Greenberger, N.J., J.B. Rodgers and K.J. Isselbacher:
Absorption of medium and long chain triglycerides: factors influencing their hydrolysis and transport.
J. clin. Invest. 45, 217 (1966)

12. Greenberger, N.J., T.G. Skillman:
Medium chain triglycerides.
New Engl. J. Med. 280, 1045 (1969)

13. Grossman, M.J., P.H. Jordan jr.:
The radio-iodinated triolein test for steatorrhoe.
Gastroenterology 34, 892 (1958)

14. Isley, J.K., A.P. Sanders, G.J. Baylin, J.M. Ruffin, W.W. Shingleton, W.G. Anylan, K.W. Sharpe:
A modification of the ^{131}J-triolein-test of fat absorption utilizing a capsule test meal.
Gastroenterology 35, 482 (1958)

15. Isselbacher, K.J.:
Biochemical aspects of fat absorption.
Gastroenterology 50, 77 (1966)

16. Joffe, B.I., L. Krut, D. Mendelson, H.C. Settel:
Oral fat tolerance studies in chronic pancreatitis.
Amer. J. Gastroent. 59, 522 (1973)

17. Kamer, J.H. van de, H. ten Bokkel Huinink, H.A. Weyers:
Rapid method for determination of fat in feces.
J. biol. Chem. 177, 347 (1949)

18. Kamer, J.H. van de:
Quantitative determination of the saturated and unsaturated higher fatty acids in the fecal fat.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 5, 30 (1953)

19. Kaihara, S., H.N. Wagner jr.:
Measurement of intestinal fat absorption with carbon-14 labeled tracers.
J. Lab. clin. Med. 71, 400 (1968)

20. Leinbach, G.E., D.R. Saunders, W.B. Nelp:
Radiotriolein revisited: a study of the ^{131}J-test using radiochemically pure triolein in man.
J. nucl. Med. Vol. 13, 252 (1972)

21. Moertel, C.G., H.H. Scudamore, E.E. Wollaeger, C.A. Owen jr.:
Limitations of the ^{131}J-labeled triolein test in the diagnosis of steatorrhoe.
Gastroenterology 42, 16 (1962)

22. Naupert, Ch., K. Rommel:
Fettstoffwechsel des Dünndarms.
Klin. Wschr. 8, 449 (1970)

23. Pinter, K.G. and A. McLean:
Correlation between weight nitrogen, and fat content of stool.
Amer. J. clin. Nutr. 21, 1310 (1968)

24. Rick, W.:
Der Secretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz.
Der Internist 11, 110 (1970)

25. Rick, W. et al.:
Pankreas, diagnostische Verfahren; in: Handbuch der Innren Medizin. 3. Band: Verdauungsorgane/Teil 6; 5. Auflage. Springer-Verlag 1976

26. Rogers, A.W. and J.F. Moran:
Evaluation of Quench correction in liquid scintillation counting by internal, automatic external and channel's ratio standardization methods.
Analyt. Biochem. 16, 206 (1966)

27. Rothfeld, B., J.L. Rabinowitz:
Comparison of measurement of fat absorption using ^{131}J- and ^{14}C-labeled fats.
Amer. J. dig. Dis. 9, 263 (1964)

28. Ruffin, J.M., W.W. Shingleton, G.J. Baylin et al.:
^{131}J-labeled fat in the study of intestinal absorption.
New Engl. J. Med. 255, 594 (1956)

29. Rufin, F., W.H. Blahd, R.A. Nordyke, M.S. Grossman:
Reliability of ^{131}J-triolein test in the detection of steatorrhoe.
Gastroenterology 41, 220 (1961)

30. Saunders, D.R.:
Medium chain triglycerides and the van de Kamer method.
Gastroneterology 52, 135 (1967)

31. Saxon, G.J.:
A method for the determination of the total fats of undried feces and other moist masses.
J. biol. Chem. 17, 99 (1914)

32. Schwabe, A.D. F.J. Cozetto, L.R. Bennet, S.M. Mellinkoff:
Estimation of fat absorption by monitoring of expired radiocarbondioxid after feeding a radioactive fat.
Gastroenterology 42, 285 (1962)

33. Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2. Auflage 1973, S. 140 - 143

34. Slanger, B.H., N.Kusubor, H.S. Winchell:
Effect of exercise on human CO_2-HCO_3^- kinetics.
J. Nucl. Med. 11, 716 (1970)

35. Stanley, M.M., S.J. Thannhauser:
The absorption and disposition of orally administered ^{131}J-labelled neutral fat in man.
J. Lab. clin. Med. 34, 1634 (1949)

36. Tuna, N., H.K. Mangold, D.G. Mosser:
Re-evaluation of the ^{131}J-triolein absorption test.
J. Lab. clin. Med. 61, 620 (1963)

37. Undeutsch, D.:
Fettstoffwechselstörungen. H offmann La Roche AG.
Grenzach 1974, S. 45, 70

38. Uthgenannt, H.:
Resorptionsstudien mit dem $^{14}CO_2$-Exhalations-Messgerät FHT 50.
Nucl. Med. (Stuttgart) 5, 298 (1966)

39. Uthgenannt, H., U. Ritter, L. Hesse:
Die Prüfung der Pankreasfunktion mit dem Glycerin-$^{14}C_1$-Tripalmitin-Test.
Z. Gastroent. 5, 169 (1967)

40. Wagner, A.:
Physiologie der Fettverdauung und Fettresorption.
Hippokrates 23, 869 (1968)

41. Wenger, R.:
Die enterale Resorption der Fette.
Gastroenterologia 104, 33 (1965)

42. Willig, F., W. Körber, H. Cornelius:
Zur Messung des Stuhlfetts nach dem Prinzip der Kapazitätsänderung eines Kondensators.
Z. Gastroenterologie 8, 304 (1970)

43. Wills, E.D.:
Lipases.
Advanc. Lipid. Res. 3, 197 (1965)

44. Wilson, F.A., J.M. Dietschy:
Differential diagnostic approach to clinical problems of malabsorption.
Gastroenterology 61, 911 (1971)

45. Wollaeger, E.E., M.W. Comfort, A.E. Osterberg:
Total solids, fat, and nitrogen in the feces.
III. A study of normal persons taking a test diet containing a moderate amount of fat; comparison with results obtained with normal persons taking a test died containing a large amount of fat.
Gastroenterology 9, 272 (1947)

An dieser Stelle danken wir Herrn Prof. Dr. med. F. Grosse-Brockhoff, ehem. Direktor der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf, daß wir an seiner Klinik als Doktoranden arbeiten durften.

Unser Dank gilt in gleichem Maße Herrn Prof. Dr. med. W. Rick, der uns ermöglichte, einen Teil unserer experimentellen Arbeiten in seinem Labor durchzuführen. Für die Überlassung der Ergebnisse des Sekretin-Pankreozymin-Tests sind wir ihm sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. T.-U. Hausamen und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W.-P. Fritsch danken wir für die Überlassung des Themas. Sie unterstützten uns außerordentlich bei der Klärung methodischer Fragen und gaben durch ihre Ratschläge einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung dieser Arbeit. Hierfür sei beiden ganz besonders gedankt.

Frau A. Egen und Fräulein G. Berti sind wir für die aufmerksame Mitarbeit bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit sehr dankbar.

Lebenslauf

Am 22. September 1951 wurde ich Rolf-Dieter Hanrath als Sohn des kaufmännischen Angestellten Rudolf Hanrath und seiner Ehefrau Edith Hanrath geb. Bauermeister in Solingen geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich dort die Volksschule Heiligenstock und anschließend bis zum Abitur 1971 das Humboldtgymnasium in Solingen-Wald.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Universität Düsseldorf mit dem Studium der Humanmedizin. Zu Beginn des Sommersemesters 1977 wechselte ich für den dritten Abschnitt der klinischen Ausbildung an das Akademische Lehrkrankenhaus Krefeld, wo ich am Ende des Wintersemesters 1977/78 mein Studium beendete.

L e b e n s l a u f

Am 30. Januar 1950 wurde ich Hermann Klein als Sohn der Eheleute Hermann und Maria Klein, geb. van der Felden, in Mühlheim-Ruhr geboren.
Von 1956 bis 1958 besuchte ich dort die Katholische Volksschule an der Kurfürstenstraße, anschließend die Gemeinschaftsschule am Steigerweg.
1960 wechselte ich zum Städt. Gymnasium in Mülheim-Ruhr, wo ich im Mai 1968 das Abitur bestand. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in zwei verschiedenen Apotheken Mülheims legte ich im Oktober 1970 in Düsseldorf das pharmazeutische Vorexamen ab und arbeitete anschließend noch ein Jahr als Apothekerassistent in einer Apotheke in Duisburg-Hamborn.
Im Wintersemester 1971 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf und beendete es dort im April 1978 mit dem dritten Teil des medizinischen Staatsexamens.